

# ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

*Unter Mitarbeit von*

R. Dittler, Marburg/Lahn - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle, Göttingen - H. Lieb, Graz  
H. Lullies, Homburg/Saar - H. Schaefer, Heidelberg - F. Scheminzky, Innsbruck  
H. Schriever, Mainz - E. Schüg, Münster - H. Weber, Tübingen - K. Wezler, Frankfurt/M.  
E. Wöhlisch, Würzburg

*herausgegeben von*

A. W. FORST - A. HAHN - B. ROMEIS - R. WAGNER

104. BAND · 2. HEFT

---

1951



URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN UND BERLIN



# ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

104. Band, 2. Heft (Seiten 89—168)

## Inhalt

Jäger, Hans und Karl Brecht, Über periodische Änderungen der Herzfrequenz unter dem Einfluß von Acetylcholin (6 Abbildungen) . . . . .	89
Greven, Kurt und Gertraude Sieglig, Ergänzende Untersuchungen zum Problem des plastischen Tonus der glatten Magenmuskulatur von Warm- und Kaltblütern (4 Abbildungen) . . . . .	100
Stigler, Robert, Das Kinesimeter (5 Abbildungen) . . . . .	116
Blasius, Wilhelm, Der Einfluß des Adrenalins auf die Funktions- und Erholungsfähigkeit der Vorderhornanglienzelle im Ischämieversuch. II. Mitteilung (7 Abbildungen) . . . . .	121
Niemer, Helmut und Walther Zimmermann, Über Fruchtinjektionen. 2. Mitteilung (1 Abbildung) . . . . .	139
Kreienberg, Walter und Waldemar Thomas, Magentemperatur und Säureproduktion (10 Abbildungen) . . . . .	144
Dix, Hartmut und Walter Kreienberg, Beziehungen zwischen Magensalzsäure und Blutzucker (6 Abbildungen) . . . . .	159

**Schriftleitung:** Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 20 1 02.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis,

von Arbeiten physiologischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 34 3 35,

von Arbeiten physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Amandus Hahn, Physiologisch-Chemisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Tel.: 34 3 35,

von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Tel.: 73 8 35.

**Beiträge:** Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmittelungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmittelungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich nach den Richtlinien der „Periodica medica“ (3. Aufl. 1937) wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, Band, Seite, Jahreszahl. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernahmen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind unmittelbar wiedergabefähige, also durchaus saubere Zeichnungen oder scharfe photographische Abzüge erwünscht. Sofern Neuzeichnungen nach den übersandten Vorlagen notwendig sind, erfolgen sie auf Kosten des Verfassers. — Die Beigabe von Tabellen soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden; höhere Kosten müssen dem Verfasser berechnet werden.

**Unkosten-Entschädigung:** Die Entschädigung für die Aufwendungen der Verfasser beträgt DM 40.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

**Sonderdrucke:** Die Verfasser erhalten 40 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren Sonderdrucken (bis zu 60) möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

**Erscheinungsweise:** Die Zeitschrift erscheint jährlich in 6 Heften, die einen Band bilden. Jedes Heft hat durchschnittlich einen Umfang von 5 Druckbogen.

**Bezugspreis:** Der Preis des Bandes beträgt für ständige Bezieher DM 75.—. Hefte im Einzelverkauf werden nach Bogenumfang mit 10% Aufschlag berechnet.

Der Verlag behält sich für die veröffentlichten Beiträge alle Rechte, auch die des Nachdruckes gegen Quellenangabe, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vor.

Printed in Germany by Akademische Buchdruckerei F. Straub, München



Aus dem Physiologischen Institut Tübingen  
(Direktor: Prof. Dr. Erich Opitz)

## Über periodische Änderungen der Herzfrequenz unter dem Einfluß von Acetylcholin

Von Hans Jäger und Karl Brecht \*

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 13. November 1950

Unter den biologischen Wirkstoffen zeichnet sich das Acetylcholin (ACh) am biologischen Objekt einerseits durch eine sehr hohe Wirksamkeit, andererseits durch deren besonders schnelle Beseitigung aus (unter Beteiligung der Cholinesterase und anderer ACh-antagonistischer Prinzipien). Die ACh-Wirkung wird durch eine besonders rasch einsetzende Gegenwirkung gedämpft, Wirkung und Gegenwirkung lassen ein neues Gleichgewicht entstehen. Wie nun aber eine Reihe von Untersuchungen gezeigt haben, läuft dieser Ausgleich zwischen Wirkung und Gegenwirkung im Falle der ACh-Darreichung nicht selten periodisch ab. Von *Lullies*, *Brecht* und Mitarbeitern sind an der glatten Muskulatur, vor allem an der Lunge, der Blase und dem Gefäßsystem des Frosches derartige Periodenbildungen näher untersucht worden<sup>4, 6, 7, 8</sup>. *Ulrich* und *Pfeffer*<sup>10, 11</sup> aus demselben Arbeitskreis haben bei ihren Studien über die Wirkung kontinuierlich ansteigender ACh-Konzentrationen am Froschherzen unter bestimmten Bedingungen periodische Schwankungen der Kontraktionshöhen beobachtet. Schließlich hat *Brecht* mit dem von ihm konstruierten Zeitordinatenschreiber<sup>3</sup> den Einfluß des ACh auf die Frequenz des Froschherzens geprüft<sup>4</sup>. Er hat dabei neben der bekannten Verlangsamung der Herzschlagzahl (evtl. bis zum Herzstillstand) auffallende periodische Schwankungen der Herzfrequenz gesehen. Diese Beobachtungen ließen es wünschenswert erscheinen, den Perioden bildenden Einfluß von ACh auf die Herzfrequenz (Frequenzmodulation) einmal näher zu untersuchen, zumal man erwarten darf, dadurch gewisse Einblicke in den Wirkungsmechanismus des ACh zu erhalten.

\* Herrn Professor Jacoby, Tübingen, zum 60. Geburtstag gewidmet.

### Methodik:

Die Versuche wurden an *Rana temporaria* beiderlei Geschlechts in den Monaten November bis Februar (Winterserie) und März bis Juni (Frühjahrsserie) durchgeführt. Das Herz wurde unter möglicher Schonung vom Perikard befreit, und an seiner Spitze mit einem leichten Kontakthebel verbunden, der mit Hilfe eines Elektrolytkontakts den Brechtschen Zeitordinatenschreiber<sup>3</sup> steuert. Somit werden die Intervalle zwischen den einzelnen Herzaktionen unmittelbar als Ordinate aufgezeichnet. Die Ordinatenhöhe ist dem Aktionsintervall direkt, der Frequenz umgekehrt proportional. Änderungen der Inotropie und Herztonusschwankungen machen sich also im Kurvenbild nicht bemerkbar, solange die Herzkraft genügt, den Kontakthebel zu betätigen. Fortlaufende Beobachtung ermöglichte den Ausschluß von Fehlkontakten. Bei der Auswertung der vorliegenden Versuche wurden nur solche herangezogen, bei denen entweder Kammer und Vorhöfe regulär tätig waren (auf jede Vorhofkontraktion folgt eine Kammerkontraktion), oder die Vorhöfe nach Kammerausfall kräftig genug waren, um den Kontakthebel zu bedienen. Störungen der Frequenzregistrierung durch Vorhof-Kammer-Blockade z. B. spielen für die besprochenen Kurven also keine Rolle. Es handelt sich danach um Registrierung der Sinusfrequenz. Im Falle eines Herzstillstandes, währenddessen der Kontakthebel nicht mehr bedient wird, tritt automatisch eine „Spontankippung“ des Ordinatenschreibers ein, die zu gleichmäßigen maximalen Ordinatenhöhen im Kurvenbild führt. Die ACh-Applikation\* erfolgte auf verschiedene Weise:

1. *Plättchenmethode*: Kleine runde Fließpapierplättchen von gleicher Größe wurden in ACh-Lösungen bestimmter Konzentration getaucht, und am suspendierten Herzen auf die Hinterwand des rechten oder linken Sinus bzw. auf die mittlere Sinusgegend gelegt. Diese Versuche wurden teils an urethanisierten, teils an dekapitierten Tieren durchgeführt.

2. *Durchströmungsmethode*: Die Herzen urethanisierter oder dekapitierter Tiere wurden durch Einführen einer feinen Glaskanüle in die Vena abdominalis mit Ringerlösung aus einer Mariotteschen Flasche durchströmt. Die ACh-Lösungen wurden in einem am Ausfluß der Mariotteschen Flasche befindlichen seitlichen Stutzen eingeführt, eine Einrichtung, wie sie schon früher von Brecht und Kaurmans<sup>5</sup> beschrieben wurde. Der Frosch war so gelagert, daß die aus den durchschnittenen Aortenbögen auslaufende Flüssigkeit abfließen konnte, ohne mit dem Herzen von außen in Berührung zu kommen. Bei einer Reihe von Versuchen wurde eine seitliche Vorhoffensterung vorgenommen, um die bei stärkerer ACh-Wirkung unter Umständen störende Vorhofblähung zu vermeiden. Durch solche Druckentlastung wird jedoch der ACh-Frequenzeffekt nicht entscheidend geändert, sodaß die dargestellten Frequenzkurven von Vorhofdruckänderungen relativ unabhängig sein dürften. Insgesamt wurden etwa 50 Versuche in den Wintermonaten, und ebensoviele in den Frühjahrs- und Sommermonaten durchgeführt.

### Ergebnisse:

#### A. Unperiodische Frequenzänderungen während des ACh-Einflusses:

Die allgemeine frequenzverlangsamende Wirkung des ACh's auf das Herz ist bekannt, und soll darum hier nicht mehr beschrieben werden. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden jedoch Beobachtungen gemacht, die sowohl des allgemeinen Interesses wegen, als auch um ihrer Beziehungen zu den später zu besprechenden periodischen Herzfrequenzschwankungen willen kurz erörtert werden sollen: Das Froschherz schlägt unter gleichbleibenden Bedingungen (nach Überwindung des Präparationsschocks) sehr gleichmäßig. Zunächst sei hervorgehoben, daß nur etwa jedes dritte bis vierte Herz in einigen Phasen der jeweiligen Ver-

\* Acetylcholin und Prostigmin wurden uns freundlicherweise von der Deutschen Hoffmann-La Roche AG. zur Verfügung gestellt.



suchsreihe periodische Schwankungen zeigte, die übrigen Herzen reagierten entweder unperiodisch, oder nur mit Ansätzen zur Periodenbildung. In einigen Fällen verursachte das ACh sogar Frequenzbeschleunigungen, sodaß also mit diesem Wirkstoff, wenn auch bedingungsabhängig, grundsätzlich aber alle nur möglichen Frequenzänderungseffekte erhalten werden konnten, von der einfachen Verlangsamung über ein mannigfaches Wechselspiel von Verlangsamung und Beschleunigung bis zur Frequenzsteigerung allein. Die ACh-Empfindlichkeit der Herzen ist sehr verschieden. Die zum Herzstillstand führende Konzentration schwankte zwischen  $10^{-8}$  und  $10^{-2}$ . Dabei lagen die Konzentrationen für die Durchströmungsmethode bei vergleichbaren Fällen etwa um zwei Zehnerpotenzen tiefer als für die Plättchenmethode. Ferner schien die ACh-Empfindlichkeit bei Urethannarkose geringer zu sein als nach der Decapitation.

Die Frequenzabnahme kann im Kurvenbild alle Steilheitsgrade von der langsamen Frequenzveränderung bis zum plötzlichen Kurvenanstieg annehmen. Je höher die ACh-Empfindlichkeit eines Herzens, bzw. je höher das ACh-Angebot ist, desto früher treten Frequenzsprünge im Kurvenverlauf ein. Entsprechend ist im allgemeinen die relative Frequenzabnahme um so bedeutender, je plötzlicher die Verlangsamung einsetzt; umgekehrt ist die maximal erreichte Frequenzabnahme desto geringer, je langsamer sich der Vorgang entwickelt.

Die Frequenzzunahme, d. h. also der Abfall der Kurve nach der Verlangsamung war im allgemeinen von geringerer Steilheit als die Phase des Kurvenanstiegs. In dieser Rückgangphase des Verzögerungseffekts ist die Neigung zu periodischen Schwankungen besonders groß.

Bei wiederholter ACh-Anwendung geht der Frequenzeffekt in den meisten Fällen von Gabe zu Gabe zurück (Akkommodation). Seltener sind auch Effektzunahmen zu beobachten. Die der Akkommodation zu Grunde liegenden ACh-antagonistischen Prozesse scheinen also nicht in allen Fällen in der gleichen Weise und Stärke ausgelöst zu werden, sondern offenbar an eine, gewissen Variationen unterworfenen Organdisposition (z. B. Cholinesterasegehalt, aber auch andere ACh-antagonistische Eigenschaften des Gewebes) gebunden zu sein.

#### B. Periodische Schwankungen der Herzfrequenz während des ACh-Einflusses:

Nur in etwa  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{4}$  der Fälle sind ausgesprochene Periodenbildungen zu beobachten, und zwar häufiger bei Anwendung des ACh von außen (Plättchenmethode) als in den Durchströmungsversuchen. In einfachsten Fällen sieht man „Wellenbilder“, bei denen die schnell einsetzende Verlangsamung durch ACh (Frequenzsprung) relativ rasch, unter Umständen aber nicht vollständig rückgängig gemacht wird. Nach einem Intervall tritt dann langsam eine neue Frequenzabnahme ein, die dann ebenso langsam und gelegentlich in angedeuteten Stufen zurückgeht. In anderen Fällen häufen sich die Nacheffekte. Ein plötzlicher Anstoß schwingt langsam aus (Abb. 1); auf einen steilen Anstieg erfolgt ein rascher Abfall, der aber schon auf halber Höhe aufgefangen wird, und nun werden die wiederholten An- und Abstiege zunehmend gedämpft, und damit die Amplituden allmählich flacher. Das System „schwingt aus“. Andererseits kam es auch einmal zu einem „Einschwingen“ der ACh-Wirkung bei wellenförmiger Zunahme der Amplituden kommen. Grundsätzlich lassen sich zwei Formenkreise periodischer Frequenzschwankungen unterscheiden:

1. „Sprungperioden“ = sprunghaftes Pendeln zwischen „Hochniveaus“ (langsame Herzfrequenz) und „Niederniveaus“ (schnelle Herzfrequenz).

2. „Wellenperioden“ = kontinuierlicher Übergang zwischen schnellen und langsamen Frequenzphasen.

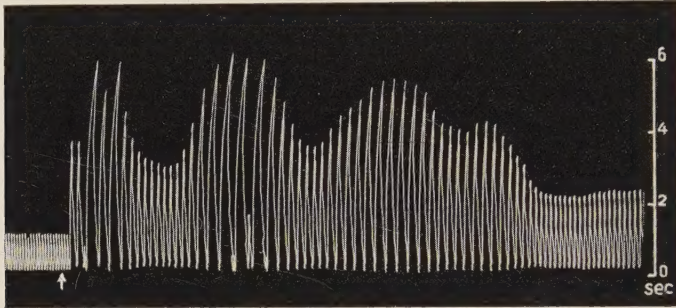


Abb. 1. (Versuch 89 v. 9. VI. 49.) Decapitierter Frosch; Plättchenmethode. — Bei ↑: ACh  $10^{-4}$  Gabe. Die Frequenzabnahme führt bis zum Herzstillstand. (Spontankippung), um in wellenförmigen Frequenzschwankungen abnehmender Amplitude die Ausgangsfrequenz zu erreichen (außerhalb des Kurvenausschnittes).

Die Abb. 2 ist ein Beispiel für Sprungperioden. Diese können in steilen Stufen wechseln oder aber wie in Abb. 2 eine fortschreitende Tendenz zu kontinuierlichem Übergang zeigen. Gleichzeitig wird im Maße der Hochniveaudauer-Zunahme die Dauer der Niederniveaus immer kürzer. Schließlich stellt sich eine mittlere Frequenz ein, die dann langsam und kontinuierlich zur Ausgangsfrequenz zurückgeht.

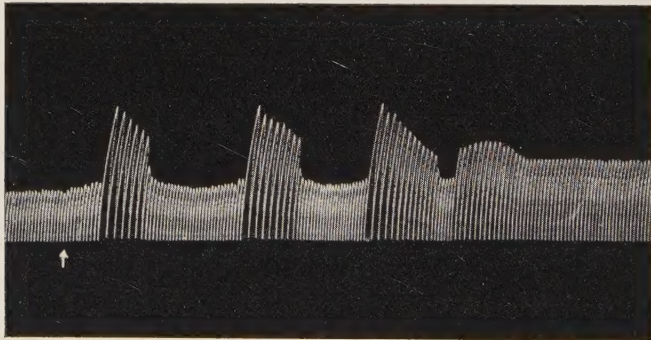


Abb. 2. (Versuch 3 v. 7. XI. 48.) Urethanisierter Frosch; Plättchenmethode. — Auf ACh  $10^{-2}$  Gabe (↑) treten sprunghaft Gruppen von langsamer und schneller Frequenz auf (näheres siehe Text).

Eine besondere Form der Sprungperioden, gleichsam ihre „Kurzform“, ist der Frequenzalternans, ein von Aktion zu Aktion eintretender Herzfrequenzsprung. Die Alternanskurvenbilder weisen im Hoch- und Niederniveau-Verhalten bemerkenswerte Ähnlichkeiten zum Verhalten der Sprungperioden auf. Zahlreiche Beobachtungen fließender Übergänge von Alternans zu Sprungperiodenbildungen und umgekehrt machen deren Wesensverwandschaft wahrscheinlich.



Der ACh-Konzentrationsbereich für das Auftreten von Sprungperioden liegt bei den Plättchenversuchen bei  $10^{-2}$  bis  $10^{-4}$ , bei den Durchströmungsversuchen können gelegentlich auch Konzentrationen von  $10^{-5}$  bis  $10^{-8}$  Sprungperioden hervorrufen. Im allgemeinen scheinen aber die höheren Konzentrationen außer den oben erwähnten einmaligen Frequenzsprüngen auch periodische zu begünstigen. Ein bestimmter Zusammenhang zwischen Periodenbeginn und der Wirkungsdauer und -Größe des ACh-Effektes ist bis jetzt nicht zu finden. Die Zeit zwischen dem Einsatz der ersten ACh-Wirkung und dem Anfang der ersten Periode kann von weniger als eine Minute bis zu mehreren Minuten sowohl bei den Plättchen- als auch bei den Durchströmungs-Versuchen betragen. Je höher die ACh-Konzentration, desto größer ist im allgemeinen die ausgelöste Periodenzahl. Die beobachteten Periodenzahlen schwankten für Sprungerscheinungen zwischen 2 und 13. Wellenerscheinungen dagegen stellten sich oft bedeutend zahlreicher ein.

Die Wellenperioden scheinen nun, wie aus dem Kurvenmaterial hervorgeht, dann zu entstehen, wenn die periodenbildende Ursache nicht stark genug ist, um Frequenzsprünge hervorzurufen. Viele der Sprungperiodenbilder laufen wellenförmig aus. Ein solcher Übergang von Sprung- zu Wellen-Bildung ist in Abb. 2 bereits deutlich. Abb. 3 zeigt eine typisch ausgebildete Folge von annähernd sinusförmigen Wellenperioden, die, einer gedämpften Schwingung ähnlich, abklingen. Anders ist der Verlauf der Kurve in Abb. 4. Nach der Frequenzverlangsamung durch ACh fällt die Kurve wieder ab, bis kurz vor Rückkehr der Ausgangshöhe sehr regelmäßige Wellenperioden auftreten, deren Amplitude zunächst von Periode zu Periode zu-, dann aber wieder langsam abnimmt. Mit Annäherung an die Ausgangsfrequenz hören die Perioden schließlich wieder auf. Der Wellenverlauf scheint unvollständig. Von einer Basislinie aus, die die ACh-Abfallkurve kontinuierlich fortsetzt, sind in sehr regelmäßigen Abständen an- und abklingende Beschleunigungsphasen eingestreut. Die „oberen Halbwellen“ scheinen „ausgelöscht“ zu sein. Ein solcher Effekt kann auch in der Anstiegsphase der ACh-Wirkung zustande kommen.

Mannigfache Veränderungen der Wellenperioden in Form und Größe können beobachtet werden. In den meisten Fällen nimmt die Wellenamplitude von Periode zu Periode ab, wie es schon beschrieben wurde. Aber auch die Form der Wellenbildung zeigt gewisse Gesetzmäßigkeiten. Herrschen in den Anfangsphasen der Periodenentstehung Wellen mit steilem Anstiegs- und flacherem Abfallwinkel vor, so verflacht sich der Anstiegswinkel von Welle zu Welle, während die Geschwindigkeit der Frequenzzunahme ansteigt. Man gewinnt den Eindruck, daß die frequenzverzögernde Wirkung der einmaligen ACh-Gabe zugunsten der ACh-antagonistischen Wirkung von Periode zu Periode zurücktritt. Aber auch die entgegengesetzte Verhaltensweise konnte beobachtet werden: Zunahme der frequenzverzögernden ACh-Wirkung läßt die Wellenamplituden ebenfalls zunehmen, bis schließlich sprungähnliche Frequenzbeschleunigungsphasen einsetzen. Die Sprungperioden können also wohl mit Recht als Steigerungen der Wellenperioden aufgefaßt werden. Interessanterweise können in die Übergänge von flachen zu den steilen Beschleunigungsphasen kurze Alternans-Perioden eingeschaltet werden, die gleichsam in die Steilform hineinführen, um, sobald diese erreicht ist, zu verschwinden. Wenn nun die „symmetrische Welle“ angesehen werden muß als ein Ausdruck für das ausgeglichene Wechselspiel zwischen verlangsamenden und beschleunigenden Vorgängen, werden eben durch Verschiebung dieses Gleichgewichts typische Veränderungen im Wellencharakter eintreten.

Für eine Erklärung der Einstellung von Gleichgewichten unter der Einwirkung von ACh scheint die Annahme von antagonistischen Prozessen un-



Abb. 3. (Versuch 14 v. 10. XI 48) Urethanisierter Frosch. Plättchenmethode. — In der Beschleunigungsphase des Verzögerungseffekts auf ACh  $10^{-3}$  (↑) stellen sich regelmäßig Wellenbildungen ein, deren Gipfel bemerkenswerterweise über das allgemeine Frequenzniveau hinaussteigt, während die Täler es unterschreiten. Die Wellen klingen nach einem Mittel beider Werte hin aus. (Der Abfall zum Ausgangswert ist hier nicht mehr sichtbar).

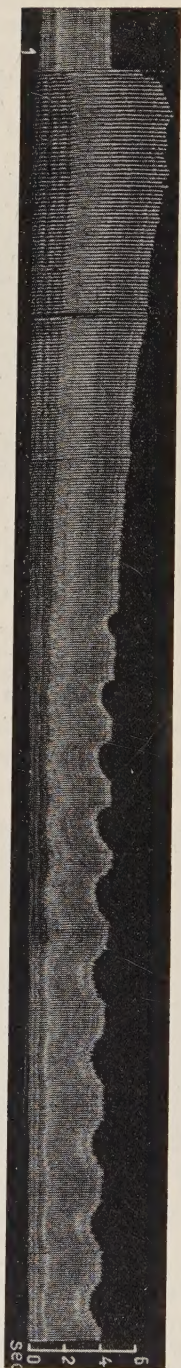


Abb. 4. (Versuch 70 v. 17. III. 49) Dekapitierter Frosch. Plättchenmethode. — In der abklingenden Phase eines ACh  $10^{-3}$  Effekts (↑) treten eigentümliche „Halbwellen“ auf, lediglich Beschleunigungsphasen in periodischer Wiederkehr. Die Länge des Periodenablaufs erlaubt nur einen Ausschnitt wiederzugeben. Die eigenartige Periodenform wird zum Schluß beibehalten und endet in der Höhe der Ausgangsfrequenz.



erläßlich. Zur Deutung dieser Phänomene wurde von Lullies, Brecht und Mitarbeitern <sup>4, 6, 7</sup> dem System ACh-Cholinesterase (ChE) eine besondere Bedeutung beigemessen, wobei der ChE die Aufgabe der Gegenregulation zufällt. Wenn dieses System bei dem Zustandekommen der beschriebenen Herzfrequenzmodulationen tatsächlich eine Rolle spielt, so war zu prüfen, ob diese durch ACh ausgelösten Perioden durch Anticholinesterasen beeinflusst werden können.

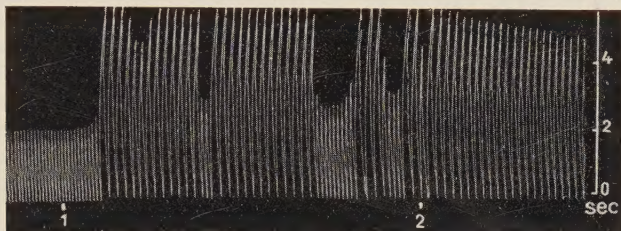


Abb. 5. (Vers. 76 v. 25. IV. 49.) Urethanisierter Frosch; Plattchenmethode. — ACh—<sup>4</sup> (↑) läßt „Sprungperioden“ entstehen, die durch Prostigmingabe  $10^{-4}$  unterbrochen werden. Der weitere Kurvenverlauf behält noch längere Zeit eine relativ niedrige Frequenz (hohe Amplitude) bei ohne Periodenbildung. (Der weitere gleichmäßige Verlauf der Kurve wurde aus Gründen der Platzersparnis weggelassen).

Diese Untersuchungen wurden mit äußerlicher Applikation von Prostigmin in Pättchenversuchen durchgeführt. Die Ergebnisse machen eine Beteiligung der ChE in dem angedeuteten Sinne durchaus wahrscheinlich. Zunächst verursacht Prostigmin selbst am Herzen eine Verlangsamung (allerdings unter der Wirkung ziemlich hoher Konzentrationen von  $10^{-3}$  und mehr). Nach Prostigminvorbehandlung ( $10^{-3}$ ) wirkt ACh über das Maß des normalen Effektes hinaus stark frequenzverzögernd. Es wird aber in den meisten Fällen, wenn es sich nicht gerade um sehr starke Konzentrationen handelt, relativ schnell wieder rückreguliert, d. h. die Prostigminwirkung ist verhältnismäßig gering. Erst noch höhere Prostigminkonzentrationen halten den ACh-Verzögerungseffekt über längere Zeit fest. Auch bei wiederholten ACh-Gaben nimmt mit wachsendem Frequenzrückgang die Gegenregulation merklich ab. Schließlich werden ACh-bedingte periodische Frequenzschwankungen durch Prostigmin sehr schnell unterbrochen, und der Kurvenverlauf im Sinne eines starken Verzögerungseffektes über längere Zeit ohne Periodenbildung fortgeführt (s. Abb. 5). Daß auch ACh-Gaben periodenunterbrechend wirken können, zeigt, daß die Ursache der Periodenbildung wohl innig verknüpft ist mit dem Problem des labilen Gleichgewichts zwischen ACh und dem Antagonisten. In diesem Zusammenhang ist es vielleicht noch von Bedeutung, darauf hinzuweisen, daß die Herzen im Winter viel stärker zu periodischen Frequenzschwankungen neigen als in den Frühjahrs- und Sommermonaten. Von 50 Herzen der Winterserie reagieren 23, von 50 Herzen der Frühjahrs-herzen aber nur 10 mit typischen Frequenzperioden.



## Diskussion der Ergebnisse:

Der Verlauf eines biologischen Geschehens ist wohl niemals gleichförmig. Die Tätigkeit der Zelle, der Organe und des ganzen Organismus wechselt zwischen gesteigerten und herabgesetzten Phasen. Vollzieht sich dieses Wechselspiel in zeitlicher Hinsicht gleichmäßig, so spricht man von „Rhythmik“. (Nach *Bethe*<sup>1</sup> ist die Rhythmizität neben der Irritabilität zu den Grundeigenschaften des Lebens überhaupt zu rechnen.) Der Prototyp eines rhythmisch tätigen Organs ist das Herz. Das Froschherz ist nach seiner Lostrennung vom übrigen Organismus nach einer gewissen Zeit der Überwindung des Präparationsschocks sogar in recht strengem Sinne „rhythmisch“ tätig. Von dieser Rhythmik des Herzens soll hier jedoch nicht die Rede sein, sondern von jenen in den vorausgehenden Abschnitten beschriebenen eigenartigen Veränderungen dieser Rhythmik, die wir „periodische Schwankungen“ der Herzfrequenz genannt haben. Dieser Begriff deckt sich mit der Definition von *Bethe*<sup>1</sup>, der von „Periodik“ spricht, wenn „ein Rhythmus sich wiederholende Unterteilungen“ zeigt.

In unseren Beispielen handelt es sich also um „Frequenzmodulationen“. Ein primärer, für den Herzrhythmus verantwortlicher Vorgang (Trägerfrequenz) wird durch den ACh-Mechanismus „moduliert“. Solche Erscheinungen sind sowohl bei der Atmung (*Cheyne-Stokes*) als auch gerade bei der Herzaktion (*Luciani*) schon lange bekannt. *Luciani* prägte den Begriff des „periodischen Rhythmus“. In neuerer Zeit hat sich *Bethe*<sup>2</sup> besonders mit diesem Phänomen beschäftigt und eine große Zahl solcher periodischer Rhythmen zusammengestellt. Um die Übersicht über die Vielgestaltigkeit solcher Periodenbildungen zu erleichtern, unterscheidet *Bethe*<sup>1</sup> zwischen einem Typus *Luciani* und einem Typus *Cheyne-Stokes*, und will damit zum Ausdruck bringen, „daß die rhythmischen Bewegungen im ersteren Fall plötzlich aus- und wieder einsetzen, während sie im letzteren Fall, selbst dann, wenn vollkommene Ruhepausen eingeschaltet sind, Änderungen in der Größe und im zeitlichen Abstand aufweisen.“ Ein prinzipieller Unterschied zwischen diesen Typen wird jedoch von *Bethe* mit Recht abgelehnt, da bei den Periodenbildungen alle Übergänge zwischen diesen beiden Formkreisen angetroffen werden.

Wenn man berücksichtigt, daß unsere eigenen Kurven reine Frequenzkurven sind, d. h., nur die zeitlichen Verhältnisse des rhythmischen Geschehens darstellen, und wenn man auch noch dann von Perioden des Typus *Luciani* spricht, wenn die rhythmischen Bewegungen nicht nur zwischen völliger Ruhe und Tätigkeit wechseln, sondern von einem Frequenzniveau auf ein höheres oder niederes überspringen, so lassen sich die oben beschriebenen Perioden zwanglos in die *Bethe*'schen Betrachtungen einreihen. Unsere „Sprungperioden“ sind solche vom Typus *Luciani*, die „Wellenperioden“ gehören zum Typus *Cheyne-Stokes*, und zwischen beiden zeigen sich die verschiedensten Übergänge. Dabei sind die Perioden mehr oder weniger regelmäßig, manchmal aber von einer geradezu erstaunlichen Gleichförmigkeit im Ablauf (Abb. 3, 4).

Sowohl *Luciani* als auch die späteren Autoren suchten vergebens nach gesetzmäßigen Beziehungen jeweils entgegengesetzter Phasen der periodischen Rhythmen. Auch *Bethe*<sup>1</sup> fand in den von ihm in seine Betrachtungen einbezogenen Fällen biologischer Perioden keine Vollkommenheit der Periodenbildung, sondern vielmehr eine beträchtliche Variabilität, und nur in wenigen Beispielen eine ge-



wisse Regelmäßigkeit und Gleichartigkeit der Perioden. Die eigenen Ergebnisse führen unter solchen Gesichtspunkten zu folgendem Bild:

1. Sowohl bei Einzelreaktionen des Herzens nach ACh-Gabe als auch bei periodischer Beantwortung des ACh-Reizes ist die Frequenzabnahme im allgemeinen desto stärker, je sprunghafter die Verlangsamung eintritt.

2. Verhalten der Sprungperioden:

a) Nimmt bei periodisch zunehmendem Hochniveau (Vergrößerung des Intervalls zwischen zwei Herzaktionen) die Gesamtdauer der jeweiligen Hochniveauperiode laufend ab, so nimmt die Dauer des Niederniveaus zu.

b) Das Einspielen auf eine mittlere Frequenz erfolgt mitunter sehr regelmäßig so, daß die Gesamtdauer des Hochniveaus bei abnehmendem Aktionsintervall laufend zunimmt, während die Dauer des Niederniveaus von Periode zu Periode stetig abnimmt.

3. Die flachen Wellenperioden neigen zu größerer Regelmäßigkeit, sodaß nicht selten gleichmäßige, sinusförmige Wellenbilder entstehen. Grundsätzlich handelt es sich also in allen Fällen um mehr oder weniger regelmäßige Frequenzmodulationen, die durch ACh ausgelöst werden, dabei ist bemerkenswert, daß die für biologische Verhältnisse außerordentliche Regelmäßigkeit über lange Zeiträume festgehalten werden kann.

Um einem Verständnis dieses in der Biologie weit verbreiteten, noch völlig ungeklärten Phänomens des „periodischen Rhythmus“ näher zu kommen, hat *Bethe*<sup>2</sup> nach Analogien in der unbelebten Natur gesucht, und die gleichen Erscheinungen an zwei miteinander gekoppelten elektrischen Kippsystem gefunden, wenn gewisse, leicht übersehbare Bedingungen erfüllt wurden. Aus diesen Befunden werden bestimmte allgemeine Vorstellungen über die, dem biologischen Phänomen möglicherweise zugrunde liegenden Vorgänge entwickelt. Es wird darauf hingewiesen, daß der periodische Rhythmus immer (am unbelebten, wie am belebten Objekt) eine labile Einstellung zur Voraussetzung hat. Während nun *Bethe*<sup>1</sup> die Entwicklung spezieller Vorstellungen, wie z. B. bei intermediären Bildungen von ACh absichtlich vermeidet, ist von *Lullies*, *Brecht* und Mitarbeitern<sup>4, 6, 7, 8</sup> früher schon dieser Wirkstoff in den Kreis der Betrachtungen über biologische Rhythmen einbezogen worden. Dies geschah darum, weil in zahlreichen Versuchen an glattmuskulären Organen (Gefäße, Lunge, Blase des Frosches) gesehen wurde, daß hier das ACh sowohl zu rhythmischer Tätigkeit anregen, als auch bestehende Rhythmen verstärken oder modifizieren kann. Wenn auch dem ACh nicht allein eine derartige rhythmusbildende Fähigkeit zukäme, so ist diese Eigenschaft bei einem so hoch-wirksamen und im Organismus weit-verbreiteten Erregerstoff von besonderer Bedeutung. Es ist interessant, daß wir, wie *Bethe*<sup>1, 2</sup>, wenn auch auf ganz anderem Wege, zu der Auffassung gekommen sind, daß dem Rhythmus (und der Periodik) ein labiles Gleichgewicht zugrunde liegen muß.

Bei der Frage nach den Faktoren, deren Wechselspiel das rhythmische Verhalten verständlich macht, liegt es nach den aufgezeigten Befunden nahe, dem Antagonismus zwischen ACh und seinem Abbauferrment (Cholinesterase) eine wichtige Rolle zuzuschreiben. *Lullies* und Mitarbeiter<sup>7, 8</sup> haben am Gefäßsystem, Lunge und am Herzen eingehende Versuche über den Wirkungsmechanismus des ACh durchgeführt. Die offenbare Wirksamkeit äußerst geringer ACh-Konzentrationen führte zu der Vorstellung, daß sie auf ein

dicht vor dem Kippen befindliches Gleichgewicht stoßen, das durch gleichgroße gegenläufige Prozesse gerade noch gehalten wird. Ferner läßt die Tatsache des Auftretens von Rhythmen und des Einschleichens bei langsam ansteigender Einwirkung von ACh vermuten, daß bei derartigen Gleichgewichten eine Erhöhung der Konzentration des einen Stoffes sogleich ein Anwachsen der Gegenwirkung durch den anderen nach sich zieht, und umgekehrt. Die Schnelligkeit des ACh-Abbaues (unter Mitwirkung der ChE) müßte dann mit steigender ACh-Konzentration ebenfalls zunehmen. Es bestehen, worauf *Lullies*<sup>7</sup> besonders hinwies, bemerkenswerte Analogien zu der Wirkung elektrischer Reize, die man ebenfalls auf der Basis zweier Gewebeprozesse zu begreifen versuchte, der „Erregung“ und der entgegengewirkenden „Akkommodation“.

Aus unseren Frequenzkurven scheint sich nun tatsächlich eine solch enge Beziehung zwischen „Actio und Reactio“ („Erregung“ und „Akkommodation“) zu bestätigen. Ein derartiges Reaktionssystem könnte „schwingen“, sei es, daß es unter bestimmten Bedingungen mehr oder weniger stark um ein Gleichgewicht pendelt (*Cheyne-Stokes*), oder daß es, falls die Reactio einen Schwellenwert überschreitet, Kippschwingungen ausführt (*Luciani-Perioden*). Dieser Schwingungsvorgang greift dann in den primären Herzrhythmus ein und moduliert ihn je nach den Bedingungen in verschiedener Weise. Diese Anschauungen eines pendelnden Gleichgewichts finden eine weitere Stütze in den Ergebnissen der Prostigminversuche. Diese, die Cholinesteraseaktivität hemmende Substanz kann die durch ACh ausgelösten Perioden unterdrücken. Es liegt nahe, anzunehmen, daß durch Prostigmin die Wechselwirkung zwischen ACh und Cholinesterase auf den Rhythmus des Herzens zugunsten des ACh's verschoben wird, und damit, wie bei einfacher ACh-Gabe das pendelnde System aus dem Gleichgewicht gebracht wird. Die Wirkung des ACh ist noch durch eine weitere Eigentümlichkeit ausgezeichnet, auf die auch *Lullies*<sup>7</sup> in seiner Besprechung des ACh-Mechanismus hingewiesen hat, nämlich „die Veränderlichkeit der Wirkung, die unter äußerlich ähnlichen Bedingungen sogar das entgegengesetzte Vorzeichen haben kann“. *Misch*<sup>9</sup> konnte am Blutegelmuskel nach vorausgegangener Einwirkung von Cholinesterase durch ACh eine paradoxe Erschlaffung des Muskels, und umgekehrt nach ACh-Vorausbehandlung durch Esterase eine Kontraktion mit begleitenden rhythmischen Schwankungen erhalten. Auch *Misch* macht den Versuch, diese Vorgänge durch das Vorliegen eines labilen ACh-ChE-Gleichgewichts zu erklären. Wir selbst haben einige Male durch ACh eine, wenn auch nicht besonders starke Frequenzbeschleunigung, also eine „paradoxe Wirkung“ erhalten. Es scheint also, daß das ACh je nach dem Zustand, in dem sich das Gewebe (d. h. sein reagierendes System) befindet, verschiedene, und gegebenenfalls entgegengesetzte Wirkungen zu entfalten vermag. *Bethe*<sup>2</sup> hat bei seinen Rhythmusstudien an elektrischen Kippmodellen gefunden, daß an einem labil eingestellten Kippsystem durch elektrische, photische und mechanische Reize „periodische Rhythmen“ ausgelöst werden. Hierbei kann ein und derselbe Vorgang verschiedene Wirkungen ausüben. Er kann den rhythmischen Vorgang zum Stillstand bringen, oder



ihn in Gang setzen. Die Analogie zu den vorausgehend aufgeführten Befunden ist auffallend, und macht wahrscheinlich, daß den beobachteten, durch ACh ausgelösten Vorgängen tatsächlich antagonistische Prozesse zugrunde liegen. *Lullies*<sup>7</sup> hat diese Möglichkeiten eingehend diskutiert und schreibt: „wesentlich ist aber die weiter zu fordernde gegenseitige Beeinflussung wenigstens zweier Prozesse im Sinne einer Rückkoppelung, und die dadurch mögliche, spontane, weitere Erhöhung oder Verringerung der Wirkung. Nur so werden die Auslösungs-, Einschleich- und Erholungsvorgänge, die Rhythmen, die Wirkungen wechselnden Vorzeichens und die Einstellung neuer Gleichgewichte zu verstehen sein.“ Wenn auch der ACh-ChE-Mechanismus wahrscheinlich nicht allein für die Rhythmenbildungen und periodischen Vorgänge verantwortlich gemacht werden kann, so scheint doch andererseits der Einblick in die Wirkungsweise dieses Systems geeignet, das Grundsätzliche solcher Prozesse unserem Verständnis näher zu bringen.

#### Zusammenfassung

Mit Hilfe des Zeitordinatenschreibers nach Brecht wurde die Wirkung von Acetylcholin (ACh) auf die Frequenz des Froschherzens näher untersucht. Es zeigte sich, daß ACh nicht nur in bekannter Weise die Herzfrequenz verlangsamt, sondern unter geeigneten Bedingungen und Konzentrationen den Herzrhythmus periodisch verändert (Frequenzmodulation). Es lassen sich zwei Formenkreise periodischer Frequenzänderungen unterscheiden: „Sprungperioden“ (Typ *Luciani*) und „Wellenperioden“ (Typ *Cheyne-Stokes*). Es gibt zahlreiche Übergangsformen. Es wird angenommen, daß ein primärer, den Herzrhythmus auslösender Vorgang durch das ACh modifiziert wird. Die frequenzmodulierende Wirkung des ACh selbst wird zu erklären versucht durch die Annahme eines Wirkungsantagonismus. Es ist wahrscheinlich, daß dabei dem System Acetylcholin-Cholinesterase eine wichtige Bedeutung zukommt, wie Versuche mit Prostigmin zeigen. Eine Zunahme der Konzentration des Wirkstoffes müßte eine Zunahme der Gegenregulation (Cholinesterase) zur Folge haben (Rückkoppelung), damit periodische Schwankungen der Konzentration zustande kommen, das System also unter gewissen Bedingungen „schwingt“. Diese „Schwingungen“ könnten den Herzrhythmus in bestimmter Weise modulieren.

#### Schrifttum

- 1 *Bethe, A.*, Naturwissenschaften Heft 3, 86 (1946) — 2 *Bethe, A.*, Pflügers Arch. **226**, 485 (1943) — 3 *Brecht, K.*, Pflügers Arch. **249**, 236 (1947) — 4 *Brecht, K.*, Dtsch. med. Wschr. 543 (1949); Pflügers Arch. **243**, 714 (1940); **246**, 555 (1943); **250**, 228 (1948) — 5 *Brecht, K.* u. *Kaumans*, Zeitschrift f. Biologie **103**, 69 (1949) — 6 *Brecht, K.* u. *S. Meiners*, Pflügers Arch. **245**, 224 (1941) — 7 *Lullies, H.*, Fiat Review of German **59**, Teil III, 51 Wiesbaden 1948 — 8 *Lullies, H.* u. *S. Meiners*, Pflügers Arch. **246**, 525 (1943) — 9 *Müsch, H. J.*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **202**, 467 (1943) — 10 *Ulrich, H. H.*, Diss. Straßburg 1944 — 11 *Pfeffer, W.*, Diss. Tübingen 1948

*Aus dem Institut für animalische Physiologie, Frankfurt a. M.*

## **Ergänzende Untersuchungen zum Problem des plastischen Tonus der glatten Magenmuskulatur von Warm- und Kaltblütern**

*Von Kurt Greven und Gertraude Sieglitz*

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 29. November 1950

### *Einleitung*

In vorausgehenden Arbeiten von Greven<sup>15, 16</sup> wurde betont, daß die „tonischen“ Eigenschaften der glatten Muskulatur des Froschmagenringes sowohl auf ihren kontraktilen wie auch auf ihren elastisch-plastischen Eigenschaften beruhen können. Der kontraktile Mechanismus vermag den Magenring zusammenzuziehen, den glatten Muskel zu verkürzen. Er vermag dann bei genügender innerer Verfestigung, von der in den erwähnten Arbeiten die Rede war, in dieser Lage zu verharren, bis er wieder einer Dehnung durch Zug ausgesetzt wird. Die Dehnung durch Zugkräfte geht nur zum geringen Teil momentan vor sich. Der weitaus größere Teil vollzieht sich als Nachdehnung in der Zeit (Winton<sup>36</sup>, Jordan<sup>22</sup>), wobei die Dehnungsgeschwindigkeit am Magenring sukzessiv abnimmt und fast Null werden kann. Der zeitliche Verlauf der Nachdehnungskurve ist durch die jeweiligen elastisch-plastischen Eigenschaften des Muskelmaterials bestimmt. Der Vorgang hat nichts mit der Lösung einer vorher bestehenden Kontraktur zu tun, wie durch Messung des Membranpotentials während des Verlaufs dieser Nachwirkungserscheinungen bewiesen werden konnte (Greven<sup>17</sup>). Dementsprechend wurde mit Riesser<sup>29</sup> ein „kontraktiler“ von einem „plastischen“ Tonus unterschieden.

Der kontraktile Tonus ist deutlich durch das vegetative System und seine Mimetica beeinflusbar. Der plastische Tonus unmittelbar nicht. Er nimmt ab durch Dehnung. Wiederherstellung des vor der Dehnung vorhandenen plastischen Tonus konnte nur durch besondere experimentelle Maßnahmen erreicht werden (Kontraktion unter völliger Entlastung bei höheren Temperaturen mit anschließender Abkühlung auf Ausgangstemperatur). Nach Durchführung dieser Maßnahmen verlief eine zweite Nachdehnungskurve



wieder genau so flach oder noch flacher, wie die erste Nachdehnungskurve. Die plastisch-elastischen Eigenschaften des Materials waren durch diese Behandlung wiederhergestellt oder der Widerstand gegen die dehnende Gewalt hatte sogar noch zugenommen. Es wurde angenommen, daß, um die vor einer ersten Dehnung bestehenden viscoelastischen Eigenschaften wiederherzustellen, außer dem etwa gleichen ehemaligen Verkürzungszustand auch die ehemalige innere Verfestigung erreicht werden muß. Letzteres schien ein Vorgang zu sein, der eine deutliche Zeitabhängigkeit hat. Der Vorgang konnte durch die oben erwähnte Wärmebehandlung beschleunigt werden.

Die Frage war, inwieweit die bisher nur an der glatten Muskulatur des Froschmagens gemachten Beobachtungen sich auf die glatte Muskulatur der Warmblüterhohlorgane übertragen ließen. Es sollte festgestellt werden, auf welche Weise der durch eine Vordehnung verlorengegangene plastische Tonus wiederhergestellt wird.

Außerdem waren in den vorausgehenden Arbeiten noch einige Fragen zur experimentellen Klärung offengelassen. Da bisher am Froschmagenring eine Wiederherstellung des plastischen Tonus nach vorausgegangener Dehnung nur durch die speziellen, oben erwähnten Maßnahmen erzielt werden konnte, sollte an demselben Objekt noch der Einfluß der Neutralisationen, der Wasserstoffionenkonzentration und des osmotischen Drucks auf den plastischen Tonus geklärt werden. Schließlich erschien es wünschenswert, den beobachteten Einfluß der Zeit auf die Wiederherstellung des plastischen Tonus im Sinne einer fortschreitenden inneren Verfestigung, der in der damaligen Arbeit nur durch einige Beobachtungen über längere Zeiträume demonstriert werden konnte, sowohl am Warm- wie am Kaltblütermagen experimentell auch für kürzere Zeitabschnitte zu sichern.

### Methodik

Methodisch wurde in der gleichen Weise wie in den früheren Arbeiten<sup>15, 16</sup> vorgegangen. Zur Beurteilung der Größe des plastischen Tonus diente der Vergleich von Nachdehnungskurven untereinander. Einzelheiten sind bei der Besprechung der Versuchsergebnisse angegeben.

### Versuchsergebnisse

#### A. Der Magenring der Maus

Zur Untersuchung der elastisch-plastischen Verhältnisse erwiesen sich, falls, wie bei unseren Experimenten, nur das Mechanogramm ohne Kontrolle der elektrophysiologischen Eigenschaften aufgenommen wurde, die „klassischen“ Präparate (Uterusmuskulatur der Nager, Retractor penis des Hundes) nicht als geeignet, da nach eigenen Beobachtungen offensichtlich wechselnde, durch Pharmaca nicht völlig unterdrückbare kontraktile Tätigkeit die Beurteilung der Kurven erschwerte.

Am Magen von Warmblütern dagegen geht man nach den Untersuchungen von Bozler<sup>8, 9</sup> sicher, daß durch Adrenalin wenigstens zeitweise jede Aktivität des kontraktilen Apparates erlischt. Wir konnten die Ergebnisse von Bozler durch eigene Erfahrungen am Mechanogramm bestätigen (s. unten). Außerdem erschien es angebracht, da die eigenen früheren Untersuchungen ausschließlich am Kaltblütermagenring vorgenommen wurden, hier dasselbe Organ zum Vergleich heranzuziehen.

Zur Untersuchung wurden Magenringe von weißen Mäusen (Gewicht zwischen 14 und 21 g) von etwa 5 mm Breite, die aus der Magenmitte herausgeschnitten wurden, verwandt. Die so extirpierten Ringe enthielten Teile der Vormagen- und Drüsenmagenschleimhaut (Literatur bei Jaffé<sup>21</sup>). Die Schleimhaut, die im Gegensatz zum Froschmagenring schwierig zu entfernen ist, wurde belassen. Die Tiere hungerten 24 Stunden vor dem Versuch. Die Ringe wurden in Tyrodelösung (Zusammensetzung s. v. Muralt<sup>27</sup>) bei der für Mäuse relativ niederen Temperatur von 37° eingehängt und Nachdehnungskurven bei 1,7 g Belastung über 20 Minuten registriert.

Der allgemeine Verlauf solcher Nachdehnungskurven ähnelt in seiner, einer Exponentialkurve angenäherten Form, demjenigen vom Froschmagenring, nur daß er steiler ist. Als Vergleichszahlen seien genannt: Bei einer Nachdehnung mit obiger Belastung, wobei sich der Ring von etwa 4 mm auf 11 mm dehnte, wurde die halbe Verlängerung in 2 Sec., die endgültige Länge in etwas über 2 Min. erreicht. Von da ab verlief die Kurve horizontal. Ein Froschmagenring von gleicher Ausgangslänge, der bei einer Temperatur von 18° durch ein Gewicht von 8,4 g gedehnt wurde, erreichte ungefähr die gleiche Endlänge von 11 mm nach 10 Min. und den Halbwert der Verlängerung nach 30 Sec. Neben Unterschieden im Aufbau der Muskulatur dürfte die Temperatur eine Rolle spielen. Darauf wurde schon in früheren Arbeiten hingewiesen (Herabsetzung der inneren Viskosität bei höheren Temperaturen nach Jordan<sup>22</sup>). Ob die Temperatur allein ausschlaggebend für die Unterschiede in der Steilheit der Nachdehnungskurven bei beiden Vergleichsobjekten ist, konnte nicht ermittelt werden, da keine Vergleichskurven von Nachdehnungen bei gleicher Temperatur von derselben Ausgangslänge aus über die gleiche Strecke vorlagen, ein Vergleichsbefund, der nur durch Zufall zu erreichen ist. Über die Steilheit von Nachdehnungskurven am Froschmagenring bei höheren Temperaturen wird im Abschnitt B d) der Versuchsergebnisse berichtet werden.

Die kontraktile Tätigkeit solcher Magenringe von Mäusen erinnert in ihrer Amplitudengröße, Frequenz und Form an die von Froschmagenringen bei höherer Temperatur (vgl. Abb. 2 Kurve b I und Abb. 4 Kurve a II). Kontraktionen am Mäusemagen werden wie beim Magenring von gefütterten Wintertemporarien (Greven<sup>17</sup>) durch Adrenalin in höheren Dosen unterdrückt, allerdings nur für kurze Zeit (1—2 Min.). Die Kurve sinkt dann auf die Linie ab, die durch das mechanische Gleichgewicht zwischen Belastung und den elastisch-plastischen Eigenschaften des Materials gekennzeichnet ist (Abb. 1). Auf Nachdehnungskurven ohne kontraktile Tätigkeit hat Adrenalin keinen Einfluß (Abb. 2 c).

Auch die Rückfederungskurve nach Entlastung zeigt Ähnlichkeit mit der des Froschmagenringes. Falls keine kontraktile Tätigkeit eintritt, verkürzt sich der Ring langsam infolge seiner elastischen Eigenschaften um die Hälfte der Dehnungsstrecke. Als Dehnungsresiduum bleibt die in einer früheren Arbeit so bezeichnete „plastische Deformation“ zurück, die nur durch kontraktile Tätigkeit ausgeglichen werden kann. In unseren Versuchen, wo die Ringe vor Aufnahme einer zweiten Nachdehnungskurve auf ihre Ausgangs-



länge verkürzt werden sollten, wurde diese kontraktile Tätigkeit, die in gewünschtem Umfange nie spontan eintrat, durch mechanische Reize ausgelöst, und zwar durch Streichen mit einem Glasstab, da wir jede Änderung der Materialeigenschaften durch elektrische Reizung oder Pharmaca vermeiden wollten. Das erstere sei im Hinblick darauf gesagt, daß Versuche am Froschmagen darauf hinwiesen, daß auch der elektrische Strom möglicherweise die zu untersuchenden Materialeigenschaften abändern kann (Greven<sup>16</sup>).

Nach Ablauf einer ersten Nachdehnungskurve wurde der Ring völlig entlastet, der Hebel hochgehoben und unterstützt, und der Ring selber durch die erwähnte mechanische Reizung zur Kontraktion veranlaßt. Wenn möglich, sollte der gleiche Verkürzungszustand wie früher erreicht werden. Das war aber nur selten der Fall, da sich bei dieser Art der Reizung die kontraktile Tätigkeit nicht genau regeln läßt. In der verkürzten Lage wurde der Ring entweder kurzfristig (2 und 5 Min.) oder langfristig (20 und 30 Min.) unbelastet gehalten. Danach erfolgte Aufnahme einer zweiten Nachdehnungskurve mit derselben Belastung wie vorher. Die beiden zu vergleichenden Kurven wurden nach Zurückdrehen des Kymos in ihrem zeitlichen Beginn aufeinandergelegt.

Abb. 2 zeigt ganz allgemein, wie die beiden Vergleichskurven zueinander liegen können. Bei dem Kurvenpaar a war der Muskel vor Beginn der zweiten Nachdehnung etwas stärker verkürzt, als zu Beginn der ersten Kurve (I). Die zweite Nachdehnungskurve verläuft zu Beginn etwas flacher

als die erste und liegt dann im weiteren Verlauf über der ersten. Umgekehrt ist häufig zu beobachten, daß bei geringerer Verkürzung von II vor Beginn der Dehnung, im späteren Verlauf II unterhalb von I zu liegen kommt, oder, daß bei gleich starker Verkürzung vor Beginn die folgenden Nachdehnungskurven sich fast decken. In dieser Weise verhielten sich die Kurven bei dem größeren Teil unserer Versuche (19 bei einer Gesamtzahl von 33). Sie wiesen darauf hin, daß der Grad der anfänglichen Verkürzung für den Verlauf der Nachdehnungskurven von Bedeutung ist. Das wurde auch schon in einer früheren Arbeit betont.

Der Abb. 2 a stehen Befunde nach Abb. 2 b und 2 c gegenüber, die sich nicht ohne weiteres unter diesem Gesichtspunkt ordnen lassen. Hier kreuzen sich die Kurven I und II, d. h. zum höheren Verkürzungsgrad gehört die zu

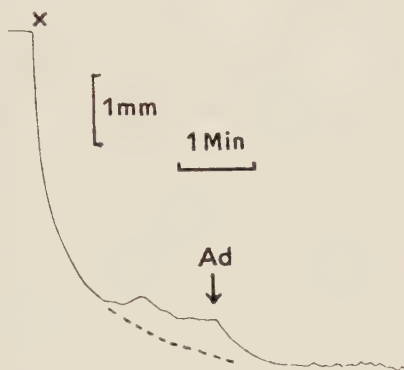


Abb. 1. Einwirkung von Adrenalin auf die Nachdehnungskurve des Magenringes der Maus. Bei x Belastung mit 1,7 g. Nach etwa 1 Min. setzen sich kontraktile Erhebungen auf die Nachdehnungskurve auf, die durch Adrenalin (Ad) in hohen Dosen (Konz.  $10^{-5}$ ) für 1 Min. eliminiert werden können. Die Kurve kehrt in dieser Zeit wieder in die Verlaufsbahn zurück, die durch das Gleichgewicht zwischen Belastung und den dem nicht kontrahierten Präparat innewohnenden elastisch-viskosen Kräften gegeben ist. Grundzug dieser Kurve durch gestrichelte Linie angedeutet.

Beginn steilere Nachdehnungskurve und umgekehrt entspricht dem geringeren Verkürzungsgrad die zu Beginn flachere Nachdehnungskurve. Derartige Beispiele sind selten. Nach Schema b verliefen nur 2 Versuche, und zwar solche, bei denen der zeitliche Abstand zwischen dem Ende der ersten und dem Beginn der zweiten Kurve 30 Minuten betrug. Nach Schema c 3 Versuche, bei denen der betreffende zeitliche Abstand nur 2 Minuten betrug.

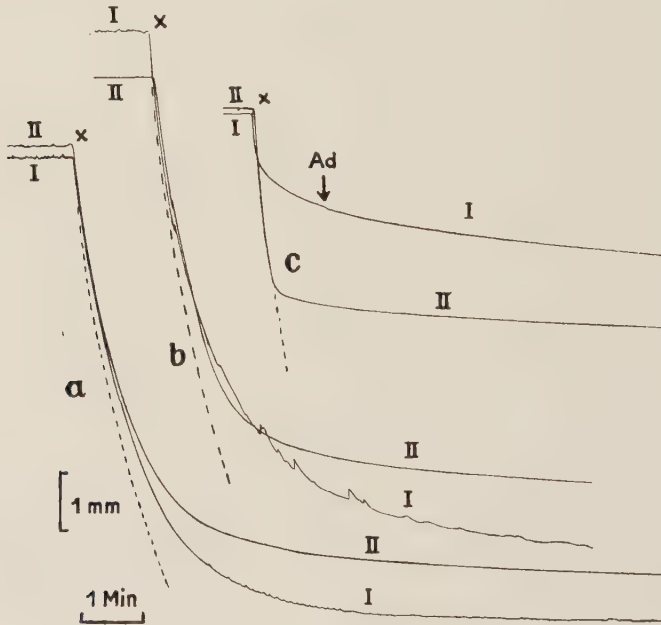


Abb. 2. Typen von Nachdehnungskurven am Mäusemagen. Bei x Belastung mit 1,7 g (bei allen Abbildungen Verzitterungen der Kurven vor Beginn der Belastung durch Einwirkung des Ventilationsmechanismus auf den völlig entspannten Magenring). Bei Ad Applikation von Adrenalin (Konz.  $10^{-5}$ ), die die Nachdehnungskurve bei glattem Verlauf (Fehlen von kontraktile Erhebungen) nicht beeinflusst. Gestrichelte Linie = Ordinatenrichtung. Weitere Erklärung s. Text.

Schließlich sind noch Versuche zu erwähnen, bei denen sich der Muskel zu Beginn der zweiten Dehnungskurve auf dieselbe Ausgangslänge wie zu Beginn der ersten Dehnungskurve verkürzt hatte. Bei 4 dieser Versuche, bei denen der erwähnte zeitliche Abstand zwischen der Aufnahme der Kurven 20 und 30 Minuten betrug, lag die zweite Nachdehnungskurve über der ersten. Bei den restlichen 5 Versuchen mit gleicher Ausgangslänge und einem zeitlichen Abstand zwischen den Nachdehnungskurven von 2 und 5 Minuten lag die zweite Nachdehnungskurve umgekehrt unterhalb der ersten.

Diese in den beiden letzten Abschnitten erwähnten Tatsachen könnten darauf hinweisen, daß, wie auch in der vorausgehenden Arbeit betont, nicht allein die Verkürzung für den Verlauf der Nachdehnungskurve maßgebend



ist, sondern auch andere Faktoren im Sinne einer mit der Zeit fortschreitenden inneren Verfestigung und damit Steigerung des plastischen Tonus in Frage kommen.

#### *B. Der Magenring von Rana unter verschiedenen Einflüssen des umgebenden Milieus.*

Die Versuche wurden an frisch gefangenen Esculenten in den Monaten Mai bis Juli 1950 durchgeführt. Die Temperatur betrug, wenn nicht anders angegeben, 18°, die Breite des Ringes (Magenmitte) ca. 5 mm. Die Schleimhaut wurde entfernt. Zusammensetzung der Ringerlösung üblicherweise 0,65 NaCl; 0,02 KCl 0,02 CaCl<sub>2</sub>; Aqu. dest. ad 100,0.

##### a) Der Einfluß des pH

Untersucht wurde mit Ringerlösungen, die durch Natriumphosphatpuffer nach *v. Muralt*<sup>27</sup> auf die pH Werte 7,0; 7,5 und 8,0 eingestellt wurden. Bei jedem pH-Wert wurden 3 Versuche durchgeführt. Nach Umwechselln der Ringe aus der üblichen Ringerlösung in die gepufferte Lösung ergab sich keine Veränderung des Verhaltens im Sinne einer Steigerung des plastischen Tonus: Nach Durchlaufen einer ersten Nachdehnungskurve in Ringer unter Belastung von 6,6 g wies eine zweite Nachdehnungskurve, die unter denselben mechanischen Bedingungen aufgenommen wurde, nachdem der Ring in der Zwischenzeit eine Stunde lang in der gepufferten Lösung gelegen hatte, die gleichen Zeichen eines verminderten plastischen Tonus auf, wie sie von *Greven*<sup>15</sup> in einer früheren Arbeit beschrieben wurden, d. h. die Ringe kontrahierten sich nicht ganz bis zu dem vor der ersten Dehnung vorhandenen Verkürzungsgrad, die zweite Nachdehnungskurve fiel steiler ab und verlief im weiteren Verlauf der Beobachtungszeit (20 Min.) unterhalb der ersten Nachdehnungskurve.

Bei weiteren 4 Versuchen wurde die gepufferte Durchströmungsflüssigkeit nach *Barkan, Broemser* und *Hahn*<sup>1</sup> statt der gepufferten Ringerlösungen angewandt. Das Verhalten beim Durchlaufen zweier Nachdehnungskurven (die erste in üblicher Ringerlösung, die zweite in der Durchströmungsflüssigkeit) im zeitlichen Abstand von einer Stunde unterschied sich nicht von dem Bilde, wie wir es gewohnt waren, wenn wir nur gewöhnliche Ringerlösung in jedem Falle anwendeten. Auch wenn nach Ablauf der ersten Nachdehnungskurve zusätzlich Acetylcholin zur Durchströmungsflüssigkeit gegeben wurde, und der Ring sich daraufhin über die Ausgangsverkürzung hinaus kontrahierte, fiel die zweite Nachdehnungskurve doch steiler durch, als Zeichen eines verminderten plastischen Tonus.

Die Beobachtungen geben keinen Anhaltspunkt dafür, daß die elastisch-plastischen Eigenschaften des Muskels sich durch Wechsel des pH im genannten Bereich im Sinne einer Steigerung des plastischen Tonus verändern. Auch die den physiologischen Verhältnissen gut angepaßte Lösung nach *Barkan, Broemser* und *Hahn* vermag nach einer ersten Dehnung die elastisch-plastischen Eigenschaften des Muskelringes, gemessen am Verhalten der Nachdehnung, nicht im Laufe einer Stunde wiederherzustellen.

Von der Anwendung gepufferter Lösungen im weiteren pH-Bereich wurde abgesehen, um sich vom Bereich der physiologischen Norm nicht allzuweit zu entfernen (pH des Froschblutes nach Barkan, Broemser und Hahn 7.51 bis 7.68).

#### b) Der Einfluß der Zusammensetzung der Ringerlösung

Im ganzen wurden 21 Versuche unternommen, um den Einfluß der Kalium- und Calciumkonzentration auf den Verlauf der Nachdehnungskurven zu untersuchen. Die Belastungen waren die gleichen wie bei a). Nach Ablauf einer Nachdehnungskurve wurde der Ring wiederum völlig entlastet (der Hebel unterstützt), durch mechanische Reizung zur Kontraktion veranlaßt, und auf eine Lösung umgewechselt, die stets 0,65 NaCl auf 100 Aqu. dest. enthielt, wobei aber die zugesetzten Mengen an KCl und  $\text{CaCl}_2$  von der üblichen Ringerlösung abwichen. Benutzt wurden Lösungen mit 0,02  $\text{CaCl}_2$  und Zusatz von KCl in Mengen von 0,00 g; 0,01 g und 0,04 g, also KCl freie Lösungen und solche mit halbem und doppeltem Gehalt an KCl, wie die übliche von uns benutzte Ringerlösung. Ferner bei normalem KCl-Gehalt von 0,02, Zusatz von  $\text{CaCl}_2$  in Mengen von 0,00 g; 0,01 g; 0,04 g und 0,08 g auf 100 Aqu. dest. Also  $\text{CaCl}_2$  freie Ringerlösungen und solche mit dem halben, doppelten und vierfachen Gehalt an  $\text{CaCl}_2$  der üblichen von uns benutzten Ringerlösung. Mit jeder Lösung wurden mindestens 2 Versuche durchgeführt.

Der Verlauf der zweiten Nachdehnungskurven unter denselben mechanischen Bedingungen, nachdem die Ringe 30 Min. in eine der oben angegebenen Lösungen eingehängt waren, bot in 19 von 21 Fällen keinen Anhaltspunkt dafür, daß die elastisch-plastischen Eigenschaften gegenüber Ringen, die sich während der gleichen Zeit in der üblichen Ringerlösung befanden, verändert waren. Die oben angeführten Salzlösungen verändern den plastischen Tonus, soweit er aus dem Verhalten der Nachdehnungskurven zu erschließen ist, in der überwiegenden Mehrzahl zumindestens nicht im Sinne einer Steigerung desselben.

Was die beiden Ausnahmefälle betrifft, so handelt es sich um eine Verflachung der Nachdehnungskurven im Anschluß an je eine Behandlung mit doppeltem  $\text{CaCl}_2$ -Gehalt und in KCl-freier Ringerlösung. Hier fand offensichtlich eine Steigerung des plastischen Tonus statt. Bekannt ist, daß  $\text{CaCl}_2$ -Überschuß zur Entquellung und Kolloidverfestigung bei Muskeleiweißen führt (Übersicht s. Höber<sup>20</sup> und v. Fürth<sup>12</sup>). Nimmt man an, daß es sich bei der KCl-freien Lösung um einen relativen  $\text{CaCl}_2$ -Überschuß handelt, so wäre der Mechanismus auf Grund einer Dehydratation mit Kolloidverfestigung zu verstehen, worauf noch in der Besprechung zu Abschnitt c) eingegangen werden soll. Wie die Versuche lehren, ist der Effekt mit Hilfe der oben genannten Konzentrationen aber nicht mit Sicherheit auszulösen. Bei den im ganzen 10 Versuchen mit solchen Lösungen (KCl-frei und doppelter  $\text{CaCl}_2$ -Gehalt) trat nur in den 2 besagten Fällen eine Steigerung des plastischen



Tonus auf. Alle übrigen verliefen negativ. Desgleichen zeigte sich kein Erfolg bei zwei weiteren Versuchen mit vierfachem  $\text{CaCl}_2$ -Gehalt der normalen Ringerlösung.

Die Versuche sollten keinen vollständigen Überblick über den Einfluß der Neutralsalze auf das elastoplastische Verhalten der glatten Muskulatur geben. Solche ausgedehnten Versuchsreihen erschienen uns wenig zweckmäßig. Bei gröberen Veränderungen des Ionenmilieus, die zu einer Veränderung des kolloidalen Zustandes der Zelleiweiße führen, wird man immer mit einer Veränderung der zu untersuchenden mechanischen Eigenschaften rechnen müssen. Wir wollten hier im wesentlichen klären, ob schon geringe Abweichungen von der Norm zu einer Steigerung des plastischen Tonus führen können. Offensichtlich ist dies im allgemeinen nicht der Fall. Daß bei Ca-Überschuß der gesuchte Effekt am ehesten unter den genannten Versuchsbedingungen zu erreichen ist, zeigen die besprochenen Ausnahmefälle, die nach dem, was wir über die Natur der Ca-Wirkung auf die Zelleiweiße wissen, recht erklärlich erscheinen.

### c) Der Einfluß des osmotischen Drucks

Die Ringe wurden nach Durchlaufen einer Nachdehnungskurve (6,6 g; 20 Minuten) in Ringerlösung in eine andere Lösung mit  $1\frac{1}{2}$ -fachem Salzgehalt der üblichen Ringerlösung (3 Versuche) oder in Ringerlösung mit 9,3 g Rohrzucker auf 250 ccm, was ebenfalls einer Lösung mit  $1\frac{1}{2}$ -fachem osmotischem Druck, verglichen mit der Normallösung entspricht (4 Versuche) eingehängt. Danach wurde wieder völlig entlastet, der Ring durch mechanische Reizung zur Kontraktion veranlaßt, eine halbe Stunde gewartet und eine zweite Nachdehnungskurve unter den gleichen mechanischen Bedingungen aufgenommen. Bei den im ganzen 7 Versuchen zeigte sich in 5 Fällen eine eindeutige Steigerung des plastischen Tonus. Bei den übrigen beiden Fällen wurde der vor der ersten Dehnung vorhandene plastische Tonus durch die Behandlung mit der hypertonischen Lösung wiederhergestellt, d. h. die Nachdehnungskurven verliefen gleichartig, was bei üblicher Ringerlösung (Beobachtung an über 100 Kurven, s. vorausgehende Arbeiten <sup>15, 16</sup>) nie der Fall ist.

Abb. 3 gibt ein Beispiel. Trotzdem vor Beginn der zweiten Nachdehnungskurve der alte Verkürzungszustand nicht wiederhergestellt ist (II liegt hier tiefer als I), verläuft die zweite Nachdehnungskurve flacher. Dies Verhalten, Überkreuzen der Kurven, war für die 5 eben angeführten Fälle als typisches Zeichen der Steigerung des plastischen Tonus charakteristisch. Die Ringe reagierten nach Behandlung mit solchen Lösungen noch gut auf Acetylcholin mit starken Verkürzungen. Werden Lösungen mit doppeltem osmotischem Druck (18,7 g Rohrzucker auf 250 ccm Ringer) angewandt, wie wir es in einem weiteren Falle getan haben, so ist die Steigerung des plastischen Tonus noch ausgeprägter, aber die Ringe verlieren nach der Behandlung,

die im ganzen 50 Minuten dauert (30 Minuten Pause zwischen der Aufnahme der Kurven und 20 Minuten für die Aufnahme der Kurve) die Reaktionsfähigkeit auf Acetylcholin.

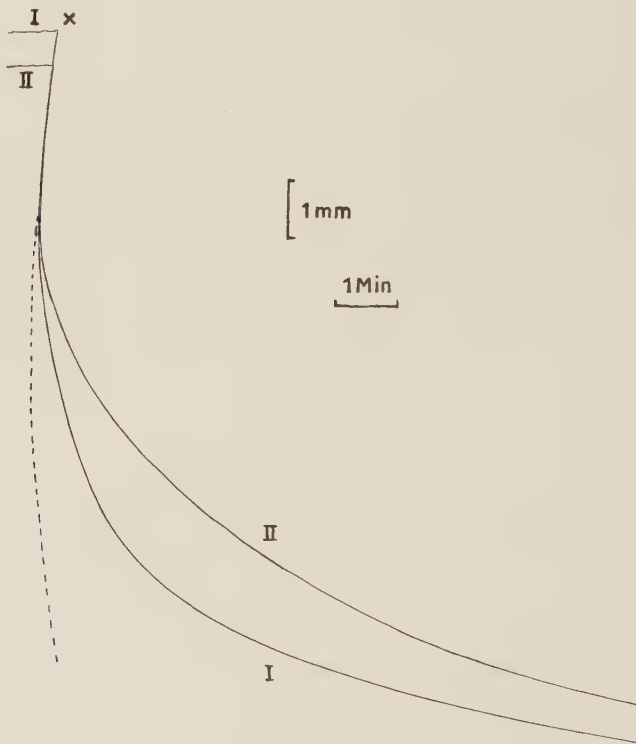


Abb. 3. Wirkung des osmotischen Drucks auf den Verlauf der Nachdehnungskurven beim Froschmagenring. Bei x Belastung mit 6,6 g. Bei I normale Ringerlösung. Bei II Ringerlösung mit Rohrzuckerzusatz ( $1\frac{1}{2}$ facher osmotischer Druck der Normallösung). Gestrichelte Linie = Ordinatenrichtung.

#### d) Zeiteinflüsse

In einer vorausgehenden Arbeit<sup>16</sup> wurde betont, daß, wenn der Magenring über längere Zeit in einer bestimmten Verkürzungslage verharret, ein innerer Verfestigungsprozeß einzusetzen scheint, der eine geringere Steilheit der Nachdehnungskurve, verglichen mit Nachdehnungskurven, die unter denselben Bedingungen zu einem früheren Zeitpunkt nach Verkürzung auf annähernd die gleiche Ausgangslänge aufgenommen wurden, verursacht. Das Verhalten sollte zunächst noch einmal durch Registrierung dreier Nachdehnungskurven bei gleicher Belastung und 18° Temperatur nachgeprüft werden (4 Versuche).

Nach Durchlaufen einer ersten Nachdehnungskurve wurde wiederum völlig entlastet, der Hebel unterstützt und der Ring durch mechanische Rei-



zung zur Kontraktion veranlaßt. Aufnahme einer zweiten Nachdehnungskurve erfolgte entweder nach 5 oder nach 60 Minuten. Danach wieder Durchführung derselben Manipulationen und Aufnahme einer dritten Nachdehnungskurve, wiederum im Abstand von 5 oder 60 Minuten. Aus den Kurven ist ersichtlich (Abb. 4 b), daß die Nachdehnungskurve II und III unter I liegt, was mit der verminderten Kontraktionshöhe und dem verminder-

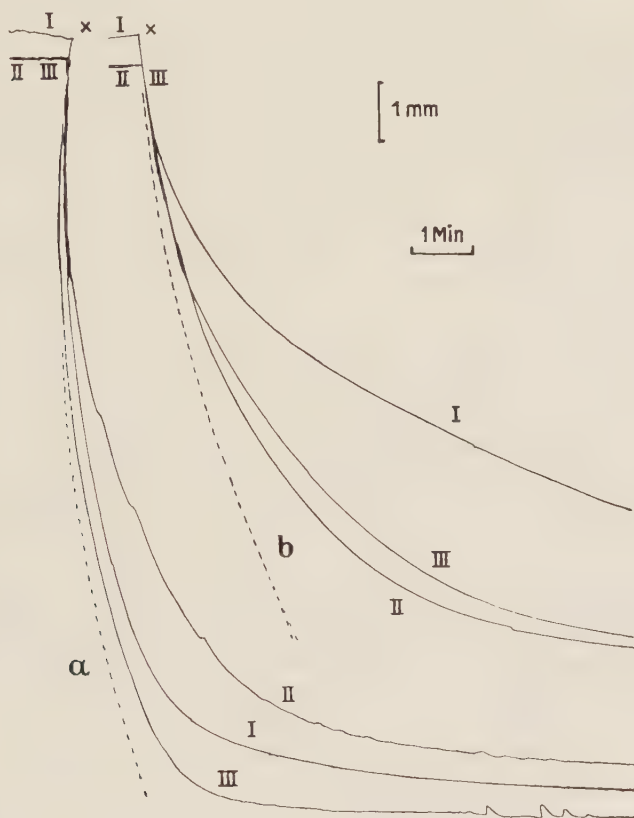


Abb. 4. Typen von Nachdehnungskurven am Froschmagenring a) bei 33°, zeitlicher Abstand I—II = 60 Min., II—III = 5 Min. b) bei 18°, zeitlicher Abstand I—II = 5 Min., II—III = 60 Min. Bei x Belastung mit 6,6 g. Gestrichelte Linie = Ordinatenrichtung. Weitere Erklärung s. Text.

ten elastisch-plastischen Widerstand nach Durchlaufen einer ersten Nachdehnungskurve in Zusammenhang gebracht werden muß (s. <sup>15, 16</sup>). II und III gingen aber bei allen Versuchen von derselben Kontraktionshöhe aus. Die Lage dieser Nachdehnungskurven zueinander war aber so, daß II über III lag, wenn zwischen I und II ein Zeitintervall von 60 Minuten und zwischen II und III ein Zeitintervall von 5 Minuten eingeschaltet war. Umgekehrt lag III über II, wenn zwischen I und II ein Zeitintervall von 5 Minuten und

zwischen II und III ein Zeitintervall von 60 Minuten eingeschaltet war. Der oben erwähnte Einfluß der Zeit auf die Lage der Nachdehnungskurven wurde also hier bestätigt.

Um Anschluß an die Versuche am Warmblütermagen zu gewinnen, wurden weiterhin die gleichen Versuche am Froschmagenring bei 32° durchgeführt. Von vorneherein ist zu bemerken, daß Nachdehnungskurven bei diesen höheren Temperaturen immer bemerkenswert steil verlaufen (Abbildung 4 a). Darauf wurde schon früher<sup>16</sup> bei Betrachtung von Nachdehnungskurven an demselben Ring bei verschiedener Temperatur hingewiesen. Im übrigen zeigt sich der Einfluß des Zeitintervalls auf den Verlauf der Nachdehnungskurven in der gleichen Weise, wie an den Kurven bei 18°. Die Nachdehnungskurve, die nach einem Zeitintervall von 60 Minuten im Anschluß an die vorhergehende geschrieben wurde, liegt höher als die bei der das Zeitintervall nur 5 Minuten betrug. Auf Abb. 4 a liegt II höher als III bei gleicher Ausgangshöhe der Nachdehnungskurven. Bei umgekehrten Zeitintervallen war die Lage von II und III zueinander vertauscht. Die insgesamt 10 Versuche bei 32° wiesen in diesem Sinne übereinstimmende Ergebnisse auf.

Hinzu kommt noch folgendes: Bei 2 von den insgesamt 10 Versuchen lag sogar diejenige Nachdehnungskurve, der ein Zeitintervall von 60 Minuten vorausging, höher als Kurve I, obwohl ihr Beginn tiefer lag (Beispiel Abb. 4a). Ein derartiges Verhalten kommt bei niederen Temperaturen nie vor (vergl. frühere Ausführungen<sup>15, 16</sup>). Der Verlust an plastischem Tonus durch eine Erstdehnung wird bei höheren Temperaturen besser ausgeglichen als bei tieferen u. U. sogar überkompensiert.

Es sei darauf aufmerksam gemacht, daß die geringe kontraktile Tätigkeit, die zu geringen Wellungen in der Kurve Abb. 4 a II führt, den allgemeinen Ablauf der Nachdehnungskurve nicht beeinflußt. Wie aus Kurve Abb. 4 a III ersichtlich, stören sogar noch stärkere rhythmische Erhebungen nicht. Die Kontraktionen sind der Nachdehnungskurve aufgesetzt und scheeren mit ihrem Fußpunkt in den allgemeinen Verlauf derselben ein.

### *Besprechung der Ergebnisse*

Aus den Versuchen am Magenring der Maus geht hervor, daß auch hier Nachwirkungserscheinungen in gleicher Größenordnung wie am Kaltblütermagen auftreten. Es handelt sich um allgemeine Gesetzmäßigkeiten der glatten Muskulatur, wie dies bereits von *Jordan*<sup>22</sup> und *Winton*<sup>36</sup> betont wurde.

Die Frage nach dem speziellen Mechanismus der Nachwirkungserscheinungen ist noch nicht gelöst. Den vorausgehenden Arbeiten wurden zum großen Teil die vereinfachten Modellvorstellungen von *Winton*<sup>36</sup>, *Jordan*<sup>22</sup>, *Bouckaert*, *Capellen* und *de Blende*<sup>7</sup> zugrunde gelegt. Ob Auffaltungen von Molekülketten, wie dies von *H. H. Weber*<sup>33, 34, 35</sup> für den quergestreiften Muskel vertreten wird, dabei eine Rolle spielen, bedürfte besonderer Untersuchung.

Für den Grad des plastischen Tonus, d. h. für den mehr oder minder flachen Verlauf der Nachdehnungskurve in ihrem Anfangsteil, ist nach den Beobachtungen am Mäusemagen der Verkürzungszustand in erster Linie



maßgebend (Abb. 2 a). Nur in der Minderzahl der Versuche wurde Überkreuzen der Kurven, also flachere Nachdehnungskurven bei geringerem Verkürzungsgrad bzw. das umgekehrte Verhalten beobachtet (Abb. 2 b und c). Sieht man von diesen Fällen ab, so könnte es bei der glatten Muskulatur des Warmblütermagens scheinen, als hinge der Grad des plastischen Tonus vom Grade der Verkürzung ab, oder einfacher ausgedrückt: Ein Problem des plastischen Tonus würde hier überhaupt entfallen, indem jedem Verkürzungsgrad nur eine Form der Nachdehnungskurve entsprechen würde. Nach früheren Versuchen stellt sich bei höheren Temperaturen (37 °) eine neue Gleichgewichtslage der inneren Struktur sicher schneller ein, sodaß man bezüglich der Umlagerungsvorgänge, die für die Verfestigung in der neuen Lage maßgebend sind, nicht so lange zu warten braucht. Die Versuche am Froschmagenring bei höherer Temperatur (32 °) sprechen in gleichem Sinne, denn eine zweite Nachdehnungskurve kann hier bei einem geringeren Grade anfänglicher Verkürzung zu Beginn sogar flacher verlaufen als die Vergleichskurve, wenn etwa 60 Minuten zwischen den Aufnahmen beider Kurven abgewartet wurde (Abb. 4 a), ein Ergebnis, das nach früher mitgeteilten Beobachtungen bei niederen Temperaturen trotz Beeinflussung durch *Pharmaca* und Reizung vegetativer Fasern nicht zu erzielen war.

Auf den späteren Verlauf der Nachdehnungskurven — etwa 10. bis 20. Minute — wurde hier nicht eingegangen. Die Verhältnisse sind nicht klar. Beim Froschmagen herrscht die Tendenz vor, daß die Kurven konvergieren (Abb. 3 und 4) und schließlich in eine gemeinsame Kurve einmünden. Die zweckmäßige Erklärung für dieses Verhalten wäre an einem mechanischen Modell (z. B. dem von *Levin* und *Wyman*<sup>23</sup>) reine Änderung der Konstanten der inneren Reibung ohne Änderung der elastischen Konstanten. Am Mäusemagen ist diese Tendenz weniger ausgeprägt (Abb. 2). Anfänglich flachere Kurven bleiben auch fast immer im weiteren Verlauf oberhalb der anfänglich steileren. Im mechanischen Modell würde dies gleichnamige Veränderungen der viskösen und elastischen Faktoren bedeuten. In diesem Zusammenhange sei erwähnt, daß von *Greven*<sup>14</sup> in Anknüpfung an die Ausführungen von *Braunbek*<sup>10</sup> darauf hingewiesen wurde, daß elastische und Reibungsfaktoren bei hochviskösem Material wie dem glatten Muskel zahlenmäßig im Sinne einer einfachen Proportionalität gekoppelt sein können. — Spitzwinklige Überschneidungen im späteren Verlauf der Kurven kamen selten vor.

Am Froschmagenring spielt sowohl bei höherer als auch bei niederer Temperatur die Zeit, während der der Muskel in verkürzter Lage gehalten wurde für den Verlauf der Nachdehnungskurven eine Rolle (Abb. 4). In der Minderzahl der Fälle schien dies auch bei den Versuchen am Mäusemagen der Fall zu sein (Abb. 2 b und c). Jedoch empfiehlt es sich, in der Beurteilung der Versuche am Mäusemagen in dieser Hinsicht vorsichtig zu sein. Abgesehen davon, daß nur eine geringere Anzahl von Versuchen (14 von 33) eine solche Zeitwirkung erkennen ließ, muß man sich vor Augen halten, daß die muskuläre Wandung des Mäusemagens nicht so einheitlich gebaut ist, wie die des Froschmagens. Bei Froschmagenringen aus der Magenmitte handelt

es sich um eine reine Ringmuskulatur bei Fehlen der Längsmuskulatur (*Gaupp*<sup>13</sup> und eigene mikroskopische Beobachtung). Bei Ringen von Säugermägen dagegen ist die Längsschicht wohl ausgebildet. Wechselnde Verkürzungszustände der Längsmuskulatur, die bei den verwandten Registrierungsmethoden nicht erfaßbar sind, können zu Irrtümern in der Beurteilung der Mechanogramme führen.

Änderung des Ionenmilieus und der Wasserstoffionenkonzentration in dem angegebenen Rahmen konnten am Froschmagen keine mit Sicherheit reproduzierbare Steigerung des plastischen Tonus hervorrufen. Die Verhältnisse wurden schon im Rahmen der Versuchsergebnisse erörtert.

Der Einfluß des osmotischen Drucks auf den plastischen Tonus, gemessen am zeitlichen Verlauf der Nachdehnungskurve ist deutlich. Unsere Ergebnisse stimmen gut mit den Beobachtungen der *Jordanschen* Schule an Invertebraten überein. Von *Postma*<sup>28</sup> wurde Zunahme des plastischen Tonus des Schneckenfußes bei Verminderung des Wassergehaltes festgestellt. Daß sich dabei die innere Viskosität erhöht, liegt auf der Hand. Eine andere Frage ist die, ob es bei Vertebraten unter physiologischen Verhältnissen zu Veränderungen des Wassergehaltes kommen kann, oder noch deutlicher, ob eventuell Vertebraten imstande sind, die Größe des plastischen Tonus durch Veränderungen des Wassergehaltes der glatten Muskulatur zu variieren. Die Frage kann nur experimentell entschieden werden. Nach *Meigs*<sup>25, 26</sup> vermindert sich der Wassergehalt der glatten Muskelzelle bei der Kontraktion. Die Ergebnisse wurden von *v. Fürth*<sup>12</sup> bestritten. Der Vorwurf, den man angesichts unserer Versuchsergebnisse machen könnte, nämlich, daß die beobachtete Erniedrigung des plastischen Tonus nach einer Erstdehnung in Ringerlösung durch die bekannte Inhibition des Muskelmaterials bedingt sei (*Vandervael*<sup>32</sup>), wird dadurch widerlegt, daß sich die Erscheinungen in gleicher Weise in der feuchten Kammer vollziehen (s. vorausgehende Arbeiten<sup>15, 16</sup>).

Zum Schluß seien noch einmal kurz die übrigen Möglichkeiten erörtert, mittels derer es nach unseren Erfahrungen und nach Durchsicht der einschlägigen Literatur dem glatten Muskel der Vertebraten möglich ist, den plastischen Tonus zu heben. Verringerung des plastischen Tonus bildet kein eigentliches Problem, da sie ohne weiteres durch Dehnung zustande kommt. Vielmehr muß sich das Augenmerk darauf richten, wie der durch Dehnung herabgesetzte plastische Tonus wieder gehoben werden kann. In der vorausgehenden Arbeit wurde auf Grund von Versuchen mit Variation der Umgebungstemperatur in erster Linie an einen molekularen Mechanismus gedacht, der in seinen Grundzügen auch *Ebbecke*<sup>11</sup> zur Erklärung seiner Versuche am Kautschukfaden diente. Demnach könnten thermokinetische Kräfte evtl. verbunden mit Kristallisationsvorgängen bei der Einstellung neuer Gleichgewichtslagen eine Rolle spielen.

Weiterhin müssen noch die histologischen Verhältnisse berücksichtigt werden, zumal man bei Übersicht über die einschlägige Literatur sich des Eindrucks nicht erwehren kann, daß sie von physiologischer Seite stark vernachlässigt wurden. Die glatte Muskulatur bildet nach maßgeblicher Ansicht von



anatomischer Seite (Übersicht s. Häggquist<sup>18</sup>) ein ausgedehntes Syncytium. Bozler<sup>6</sup> schließt sich dem auf Grund physiologischer Experimente an. Über die mikroskopisch sichtbaren Veränderungen während der Kontraktion glatter Muskeln bestehen nicht ganz einheitliche Ansichten. Nach den Angaben von Schultz<sup>31</sup> läßt sich der Vorgang der Kontraktion am überlebenden Kaltblütermagen unter dem Mikroskop verfolgen. Wir haben selbst solche Beobachtungen gemacht. Man hat den Eindruck einer sich langsam durch den ganzen präparierten Querschnitt fortpflanzenden Verkürzungswelle, die keine Zelle ausläßt. Immerhin geben aber Beobachtungen von Mc Gill<sup>24</sup> an fixierten Präparaten, die genauer durchmustert werden können, Veranlassung zu der Annahme, daß neben kontrahierten Zellen auch möglicherweise Zellen im erschlafften Zustand liegen, die durch den Kontraktionsvorgang der benachbarten Zellen passiv gestaucht wurden, und somit Anlaß zu elastischen Gegenkräften geben können. Demnach wäre es möglich, daß ein Präparat durch einen großen Teil der sich kontrahierenden Zellen verkürzt wird, wobei sich aber durch Gruppen von passiv gestauchten Zellen elastische Gegenkräfte entwickeln. Das Präparat wäre im verkürzten Zustand noch nicht im Gleichgewicht. Einstellung des Gleichgewichts ließe sich aber im Mechanogramm schlecht beobachten, da die entwickelten elastischen Gegenkräfte schwach sind und infolge hoher innerer Reibung Zeit brauchen, um das Präparat auf Gleichgewichtslänge einzustellen. Bei rhythmischer kontraktile Tätigkeit werden aber mit der Zeit alle Fasern vom Kontraktionszustand erfaßt und der sich endlich einstellende Verkürzungszustand stellt einen wirklichen Gleichgewichtszustand dar. Prüft man vor Einstellung eines derartigen Gleichgewichts das Präparat auf Nachwirkungserscheinungen, so würde man infolge noch vorhandener elastischer Gegenkräfte eine steilere Nachdehnungskurve und damit einen verminderten plastischen Tonus feststellen. Erst mit der Zeit, bei ständig vorhandener kontraktile Tätigkeit würden sich die Nachwirkungserscheinungen im erreichten verkürzten Zustand so verhalten, wie sie ehemals demselben verkürzten Zustande entsprachen. Auch hier mag die Temperatur zur Einstellung eines solchen Gleichgewichtszustandes eine Rolle spielen. Was den Mechanismus als solchen betrifft, so handelt es sich um nichts anderes, als daß ein intermolekularer, wie er in der vorigen Arbeit erwähnt wurde, durch einen interzellulären Vorgang ersetzt wird. Theoretisch würde das bedeuten, daß das Problem des plastischen Tonus für die Einzelzelle (soweit man bei glatten Muskel der Vertebraten von einer solchen sprechen kann) fortfiele. Jedem Verkürzungszustand der Einzelzelle würde bei gleicher Beanspruchung eine einzige Form der Nachdehnungskurve entsprechen. Die Richtigkeit einer solchen Anschauung dürfte sich mit physiologischen Methoden schwer nachweisen lassen, da mechanische Untersuchungen an Einzelzellen glatter Muskeln von Vertebraten, soweit dieser Ausdruck überhaupt Sinn hat, kaum durchführbar scheinen. Vielleicht würden histologische Untersuchungen hier eher zum Ziel kommen.

Außerdem ist noch das Verhalten der Fibrillen während der Kontraktion für den Physiologen von Interesse. Allgemein besteht die Ansicht, daß wäh-

rend der Kontraktion sich die Fibrillen verkürzen und verdicken. Schlängelungen sollen nach *Heidenhain*<sup>19</sup> und *Mc Gill*<sup>24</sup> bei den Fibrillen derjenigen Zellen entstehen, die selbst nicht am Kontraktionsvorgang teilnehmen, aber durch benachbarte, sich kontrahierende Zellen gestaucht werden. Immerhin sind die Ansichten über das Verhalten der Fibrillen während des Kontraktionsvorgangs nicht ganz einheitlich. So berichtet *Roskin*<sup>30</sup>, daß u. U. nur ein Teil der Fibrillen sich während der Kontraktion geradlinig verkürze, ein anderer Teil sich korkzieherartig aufwinde. Vielleicht könnten auch hier elastische Gegenkräfte auftreten. Erwähnt sei auch, daß *Roskin* bei kontrahierten Zellen Anlagerungen dichter Zellbestandteile an die Fibrillenfäden beobachtete, was sicher im Hinblick auf unsere Problemstellung interessant ist, und *Roskin* selber Parallelen zu der bekannten, sehr umstrittenen Theorie *Bottazzis*<sup>3</sup>, die dem Sarkoplasma neben den Fibrillen kontraktile Eigenschaften zuschreibt, ziehen ließ. Im ganzen sind die Verhältnisse noch nicht geklärt.

Auf das Problem, ob es verschiedene Kontraktionsformen beim glatten Muskel der Vertebraten gibt, soll hier nicht näher eingegangen werden, da das Nötige dazu, soweit es auf eigenen Beobachtungen beruht, bereits in vorausgehenden Arbeiten<sup>15, 16</sup> erörtert wurde. Erwähnt sei nur, daß anatomischerseits von der Mehrzahl der Autoren (Übersicht s. *Häggquist*<sup>18</sup>) das Vorkommen von zwei verschiedenen Fibrillenarten in der glatten Muskelzelle von Vertebraten abgelehnt wird. Unter den Physiologen scheint auch *Bozler* diese von ihm früher vertretene Ansicht<sup>4</sup> fallengelassen zu haben. Über die Verhältnisse bei Invertebraten maßen wir uns kein Urteil an. Die neueren Ansichten *Bozlers*<sup>5, 7</sup> über den Kontraktionsmechanismus glatter Muskeln seien ebenfalls hier nicht diskutiert.

### Zusammenfassung

#### a) Versuche am Mäusemagenring

1. Der Magenring der Maus zeigt die für die glatte Muskulatur typischen starken Nachwirkungserscheinungen auf Belastung hin. Die Nachwirkungserscheinungen sind nur durch kontraktile Tätigkeit wieder rückgängig zu machen.

2. Die Form der Nachdehnungskurve hängt unter gleichen mechanischen Bedingungen vom vorherigen Verkürzungszustand ab. Ein Einfluß der Zeit, die der Muskel vor Belastung im verkürzten Zustande verbringt, ist möglich, aber nicht gesichert.

#### b) Versuche am Froschmagenring

1. Änderungen des pH der benutzten Ringerlösung im Bereich von 7,0 bis 8,0 läßt keine Änderung des früher geschilderten üblichen Verlaufs der Nachdehnungskurven erkennen. Insbesondere konnten keine Steigerungen des „plastischen Tonus“ (Verflachung der Nachdehnungskurven) durch die besagten Milieuänderungen erzielt werden.



2. Das gleiche gilt von geringen Veränderungen des K- und Ca-Gehaltes der benutzten Ringerlösungen.

3. Erhöhung des osmotischen Drucks führt zur Verflachung der Nachdehnungskurven (Steigerung des plastischen Tonus).

4. Bei mehrfacher Wiederholung von Nachdehnungskurven und Variation der Zeit, die der Muskel vor Durchlaufen jeder Nachdehnungskurve in verkürztem Zustande verbringt, läßt sich ein Einfluß dieser Zeitdauer auf die Form der Nachdehnungskurve und damit auf die Größe des „plastischen Tonus“ demonstrieren. Die Verhältnisse sind besonders deutlich in den Versuchen bei höherer Temperatur (32 °).

Die Versuchsergebnisse werden im Zusammenhang mit den Ergebnissen früherer Arbeiten diskutiert. Auf histologische Befunde, die Bezug auf das Tonusproblem der glatten Muskulatur haben, wird besonders hingewiesen.

#### Schrifttum

- 1 Barkan, G., Ph. Broemser u. A. Hahn: Z. Biol. **74**, 1 (1921) — 2 Bouckert, J. P., L. Capellen u. J. de Blende: J. Physiol. **69**, 473 (1930) — 3 Bottazzi, P., J. Physiol. **21**, 1 (1897) — 4 Bozler, E., Z. vergl. Physiol. **7**, 407 (1928) — 5 Bozler, E., Z. vergl. Physiol. **14**, 429 (1931) — 6 Bozler, E., Biological Symposia **3**, 95 (1941) — 7 Bozler, E., J. cellul. a. comp. Physiol. **18**, 385 (1941) — 8 Bozler, E., Amer. J. Physiol. **144**, 693 (1945) — 9 Bozler, E., Amer. J. Physiol. **146**, 496 (1946) — 10 Braunbek, W., Z. Physik, **57**, 518 (1929) — 11 Ebbecke, U., Pflügers Arch. **240**, 155 (1938) — 12 v. Fürth, O., Erg. Physiol. **17**, 363 (1919) — 13 Gaupp, E., Anatomie des Frosches. 2. Aufl. III. Abt. S. 87, Braunschweig — 14 Greven, K., Z. Biol. **103**, 139 (1950) — 15 Greven, K., Z. Biol. **103**, 301 (1950) — 16 Greven, K., Z. Biol. **103**, 321 (1950) — 17 Greven, K., Z. Biol. **104**, 63 (1951) — 18 Hügquist, Handb. d. mikrosk. Anatomie des Menschen II, 3, Berlin 1931 — 19 Heidenhain, R., Stud. Physiol. Inst. Breslau 1861 — 20 Höber, R., Physiological chemistry of cells and tissues, London 1947 — 21 Jaffé, R., Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere, Berlin 1931 — 22 Jordan, H. J., Erg. Physiol. **40**, 437 (1938) — 23 Levin, A., u. J. Wyman, Proc. roy. Soc. London B, **101**, 218 (1927) — 24 Mc Gill, C., Anat. Anz. **33**, 426 (1907) — 25 Meigs, E. B., Amer. J. Physiol. **22**, 477 (1908) — 26 Meigs, E. B., Amer. J. Physiol. **29**, 317 (1912) — 27 v. Mural, A., Einführung in die praktische Physiologie, Berlin und Heidelberg 1948 — 28 Postma, zit. nach Jordan, Erg. Physiol. **40**, 437 (1938) — 29 Riesser, O., Handb. der norm. und pathol. Physiol. **8**, I, S. 192, Berlin 125 — 30 Roskin, G., Z. Zellforsch. usw. **24**, 585 (1936) — 31 Schultz, P., Arch. Anat. usw. (Physiolog. Abt.) **1895**, S. 517 — 32 Vandervael, F., Arch. internat. Physiol. **38**, 278 (1934) — 33 Weber, H. H., Pflügers Arch. **235**, 205 (1934) — 34 Weber, H. H., Erg. Physiol. **36**, 109 (1934) — 35 Weber, H. H., Fiat Review of German Sci. **59**, III. Teil, S. 1 (1948) — 36 Winton, F. R., J. Physiol. **69**, 393 (1930)

## Das Kinesimeter

Ein Apparat zur Bestimmung des optischen Wahrnehmungsvermögens  
für kleinste Bewegungen

Von Robert Stigler \*

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 3. November 1950

S. Exner<sup>1</sup> hat zuerst auf die besondere Wahrnehmungsfähigkeit des Auges für kleinste Bewegungen in der Peripherie des Gesichtsfeldes aufmerksam gemacht. A. Basler<sup>2</sup> hat sie auch im Gebiete der fovea centralis bedeutend größer als die Sehschärfe für ruhende Gegenstände gefunden. Er hat für seine Untersuchungen einen Apparat konstruiert, bei welchem als hin- und herbewegtes Testobjekt ein weißer Spalt von etwa 5 mm Länge diente.

Ich habe zum Zwecke eigener vergleichender Untersuchungen der optischen Wahrnehmungsfähigkeit für kleinste Bewegungen bei Weißen und Negeren einen Apparat konstruiert, den ich Kinesimeter nannte<sup>3</sup>. Zur Untersuchung der gleichen Funktion bei U-Boot-Leuten habe ich diesen Apparat verbessert und ihm die hier zu beschreibende Form gegeben.

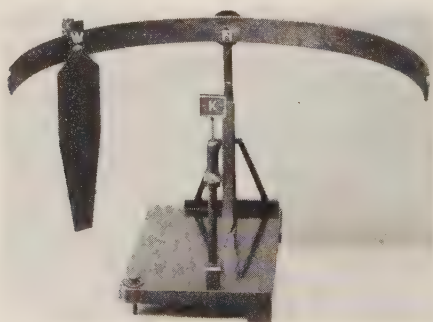


Abb. 1. Kinesimeter auf Förster'schem Perimeter montiert. W Testobjekt (weißer Kreis), F1 Fixationspunkt, K Stütze für den unteren Orbitalrand (monokulare Untersuchung).

Abb. 1 zeigt das Kinesimeter montiert auf einem Försterschen Perimeter. Testobjekt ist der kleine weiße Kreis W. Das zu seiner Hin- und Herbewegung dienende Gestänge ist durch einen mattschwarzen Blechschirm verdeckt, damit der mit dem unteren Orbitalrand des untersuchten Auges gegen

\* Prof. Dr. Robert Stigler, Going, Tirol.



die verstellbare Platte *K* gestützte, den Fixationspunkt *Fi* monokular fixierende Beobachter die Manipulationen des Experimentators am Gestänge nicht sieht.

Abb. 2. Rückwärtige, dem Experimentator zugekehrte Seite des Kinesimeters. Oben Kopf zur Befestigung am Perimeterbogen. *St* Stange mit Zentimeter-Einteilung. Längs ihr kann die Schubleere *Sch* verschoben werden. Zwischen ihren Backen wird der Hebelarm *H* durch Druck auf die Knöpfe *Kn* und Zug der Feder *Fe* hin- und herbewegt. *R* Handgriff für die Vorrichtung zum Feststellen des Testobjektes *W*.



Abb. 2 zeigt das Kinesimeter von der dem Beobachter abgewendeten rückwärtigen Seite.

Der Kopf des Kinesimeters trägt eine Klemme zum Anschrauben am Perimeterbogen. Mit dem Kopf des Kinesimeters ist die Stange *St* starr verbunden. Sie trägt eine cm-Einteilung; längs derselben kann eine Schubleere *Sch* verschoben werden. Das Testobjekt (der kleine weiße Kreis *W*) ist am oberen Ende eines zweiarmigen, um die Achse *U* (Abb. 5) drehbaren Hebels befestigt. Während der untere längere Arm *H* (Abb. 2—5) vom Experimentator hin- und herbewegt wird, bewegt sich das Testobjekt *W* in entgegengesetzter Richtung wie der Hebelarm *H*. Der das Testobjekt tragende kürzere Hebelarm ist nicht eine direkte starre Fortsetzung des Hebels *H*, sondern eine Metallfeder *M* (Abb. 3—5), welche genau in der Mittellinie des Hebelarms *H* in dessen Längsrichtung befestigt ist. Das Testobjekt macht also beim Hin- und Herbewegen des Hebels *H* die gleichen Exkursionen, als wenn es an einer direkten starren Fortsetzung des Hebels *H* angebracht wäre. Die Elongationen des Testobjektes sind gleich jenen des Hebels *H*. Die Metallfeder *M* trägt an ihrem Ende ein rechteckiges mattschwarzes Blechplättchen *P* (Abb. 3, 4 und 5) mit einem Näpfchen (*W* in Abb. 3), in welches das auswechselbare Testobjekt hineingesteckt wird. Das Testobjekt ragt durch einen bogenförmigen Schlitz in der schwarzen Deckplatte (Abb. 1) nach vorn.

Die Elongationen des Hebels *W* können variiert werden durch die Länge des Schlitzes der Schubleere *Sch*, zwischen deren Backen der Hebel hindurchgeht, und außerdem durch Verschiebung der Schubleere längs der Stange *St*. Der Abstand des Mittelpunktes des weißen Kreises *W* vom Dreh-

punkt *U* des Hebels ist genau 2 cm. Wenn man die Schiebleere z. B. auf den Teilstrich 28 cm der Stange *St* einstellt, so ist sie von der Achse des Hebels 14mal so weit entfernt wie der Mittelpunkt des weißen Kreises *W*. Dessen Amplitude ist dann der 14. Teil der Länge des Schlitzes der Schiebleere, innerhalb dessen sich der Hebel *H* hin- und herbewegt.

Am Hebel *H* ist ein Metallknopf mit einer Delle (Abb. 2 und 3 *Kn*) für den Daumen, ihm gegenüber an der Stange *St* ein gleicher Knopf für einen anderen Finger derselben Hand angebracht. Durch Gegeneinanderdrücken dieser beiden Knöpfe wird der Hebel in einer Richtung bewegt. Beim Nachlassen des Fingerdruckes wird der Hebel durch eine Feder (Abb. 2 *Fe*) wieder zurückgezogen. Außer dem Schlitz der Schiebleere hat der Hebel *H* noch eine Führung (Abb. 3 *F*) zwischen den beiden Druckknöpfen und der Feder *Fe* (Abb. 2).

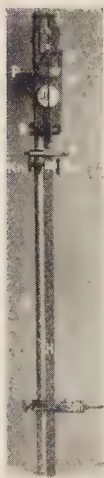


Abb. 3. Die dem Probanden zugewendete Seite des Kinesimeters nach Entfernung des schwarzen Deckschirmes. *U* Achse des Hebels, sein längerer Arm *H*, sein kürzerer die Stahlfeder *M*; an ihrem peripheren Ende ein schwarzes Plättchen *P* mit dem Näpfchen *W*, in welches verschieden große und verschiedenfarbige Testobjekte hineingesteckt werden können. *St* Eisenstange mit Zentimeter-Einteilung, *Sch* Schiebleere, *F* Führung für den Hebelarm *H*, *Kn* Knöpfe für Fingerdruck; *GLR* (ein Stück) Feststellvorrichtung für das Testobjekt während Hin- und Herbewegung des Hebels *H*; *G* Gabel, *L* Schlittenführung, *R* Handgriff. *GLR* ist hinaufgeschoben.

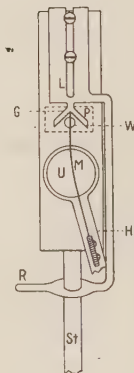


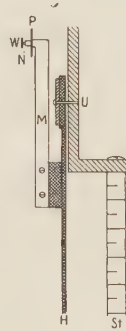
Abb. 4. Die Feststellvorrichtung für das Testobjekt *GLR*. *St* Stange m. Zentimeter-Einteilung, *H* der längere, *M* der kürzere, auf *H* befestigte Hebelarm (Stahlfeder). *U* Achse, *G* Gabel, *L* Schlittenführg., *R* Handgriff, *P* schwarzes Plättchen mit dem Testobjekt *W*, am Ende der Feder *M* befestigt. Dieses ist durch die daraufgesetzte Gabel *G* festgestellt.

Der Beobachter hat, während er den Mittelpunkt des Perimeterbogens fixiert, ein Zeichen zu geben, sobald er eine Bewegung des Testobjektes bemerkt. Die Hin- und Herbewegung des Hebels durch den Experimentator ist mit ganz bestimmten Geräuschen verbunden, an denen der Beobachter erkennen würde, daß eine Bewegung stattgefunden hat. Zur Verhütung dessen dienen Täuschungsversuche, wobei zwar der längere Hebelarm hin- und herbewegt und dabei die erwähnten Geräusche erzeugt werden, der weiße Punkt aber stehenbleibt. Diesem Zwecke dient die in Abb. 3 und 4 dargestellte Hemmungsvorrichtung. Sie besteht aus einer zweizackigen Gabel *G* mit einer Schlittenführung *L* (Abb. 3 und 4). Sie ist an der Klemme des Kinesimeter-Kopfes befestigt und kann mittels eines Handgriffes *R* längs der Stange *St* hinauf- (wie in Abb. 3) oder heruntergeschoben werden (Abb. 4). In letzterer Lage klemmt die Gabel das obere Ende der Feder *M* mit der weißen Marke (Abb. 4 *W*) fest. Wäre der ganze Hebel starr, so würde nun keine Bewegung desselben mehr möglich sein. Infolge der Bieg-



samkeit der Feder *M* kann aber der Hebel *H* hin- und herbewegt und dabei das die Bewegung verratende Geräusch erzeugt werden, obwohl das Testobjekt durch die herabgeschobene Gabel verhindert wird, sich mitzubewegen. Mit einem vom Beobachter nicht wahrnehmbaren Handgriff kann also der Experimentator jederzeit einen solchen Täuschungsversuch einschalten.

Abb. 5. Die Verbindung zwischen längerem (*H*) und kürzerem (*M*) Hebelarm. *St* Stange mit Zentimetereinteilung, *U* Achse. Die Metallfeder *M* trägt an ihrem oberen Ende das schwarze Plättchen *P* mit einem Näpfchen *N*; in dieses wird ein in der Mitte des auswechselbaren Testobjektes *W* rückwärts angelöteter Dorn gesteckt.



Durch Drehung des Perimeterbogens kann jeder Meridian eingestellt werden, in welchem die Bewegungsschwelle bestimmt werden soll. Dabei ändert sich aber die Richtung der Bewegung des Testobjektes, die ja immer in der Ebene des Perimeterbogens liegt; wenn dieser vertikal eingestellt wird, so bewegt sich auch das Testobjekt in vertikaler Richtung hin und her. Wenn man dies vermeiden und die Wahrnehmungsschwelle in verschiedenen Meridianen für kleinste Bewegungen gleicher Richtung, z. B. nur horizontal oder nur vertikal, ermitteln will, so muß man auf das Perimeter verzichten und das Kinesimeter in immer gleicher Lage mittels eines geeigneten Stativs in der jeweils gewünschten Exzentrizität vor einer Wand aufstellen, deren Mittelpunkt fixiert wird. Nach *Basler*<sup>4</sup> besteht aber kein Unterschied zwischen den optischen Wahrnehmungsschwellen für kleinste Bewegungen in vertikaler und horizontaler Richtung.

Die Exaktheit aller Untersuchungen der Peripherie des Gesichtsfeldes hängt in erster Linie von der Verlässlichkeit der Fixation des Beobachters ab. Der Experimentator soll daher während des Versuches das Auge der Versuchsperson ständig beobachten. Er merkt es leicht, wenn die Versuchsperson den Blick vom Fixationspunkt wegwendet, und zwar um so besser, je weiter peripher das den Blick anziehende Testobjekt ist.

Die Amplitude des auf der Netzhaut hin- und herpendelnden Bildes des Testobjektes berechnet sich in folgender Weise:

Die Amplitude des Testobjektes sei *a*, seine Entfernung vom Knotenpunkt des Auges *b* (beim *Försterschen* Perimeter etwa 345 mm), die Distanz des Knotenpunktes von der „Netzhaut“ des reduzierten Auges 15 mm. Dann ist  $a : x = 345 : 15$ ; daher *x*, die Amplitude des Netzhautbildes,  $= \frac{a}{23}$ .

Sehr kleine Bewegungen merkt man oft nur bei der ersten Hin- und Herbewegung, während der darauffolgenden aber nicht mehr. Einen hinlänglich

kleinen hellen Fleck bemerkt man, wie schon *Exner* beobachtete, mitunter erst dann, wenn er sich bewegt. Die Ergebnisse in der Nähe der Schwelle schwanken mit der Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf einen bestimmten Ort der Peripherie zu richten, an welchem eine Bewegung erwartet wird.

Da die Bögen bei verschiedenen Perimetern verschieden breit sind, so muß ihnen die Klemme des Kinesimeters eigens angepaßt werden. Bei manchen Perimetern stößt beim Drehen des Bogens die schwarze Deckplatte des Kinesimeters an die Grundplatte des Perimeters an; dann muß man das Kinesimeter umgekehrt, mit der Deckplatte nach oben statt nach unten, am Perimeterbogen anschrauben. An Perimetern ohne Bogen (z. B. nach *Goldmann* oder nach *Pflüger*) kann man das Kinesimeter nicht anbringen. Man könnte selbstverständlich auch einen hellen Fleck projizieren und durch eine geeignete Vorrichtung mit variabler Amplitude hin- und herbewegen. Aber eine solche wäre sowohl in der Konstruktion, als auch in der Handhabung und Aufstellung viel komplizierter und kostspieliger als das hier beschriebene Kinesimeter.

In wie weit sich die Kinesimetrie in der praktischen Augenheilkunde im Sinne der von *H. Harms*<sup>5</sup> erwarteten Entwicklungsmöglichkeit der Perimetrie verwendbar erweisen wird, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Sie erfordert Geduld und Ausdauer seitens des Augenarztes und des Patienten.

Ich habe die Fähigkeit, kleinste Bewegungen in verschiedenen Lagen im Gesichtsfeld optisch wahrzunehmen, bis zu einer Exzentrizität von 70°, bei 2 Uganda-Negern, einem Dschaluo und einem Mganda, und unter genau gleichen Umständen bei 2 in optischen Beobachtungen besonders geübten Europäern ermittelt. Sie erwies sich im Durchschnitt sehr vieler Messungsergebnisse bei dem Dschaluo  $4\frac{1}{2}$ mal, bei dem Mganda 2,4mal so groß wie bei den beiden Weißen.

Überlegenheit der Fähigkeit, kleinste Bewegungen in der Peripherie des Gesichtsfeldes wahrzunehmen, wurde offenbar von vielen Beobachtern irrtümlicherweise als Ausdruck einer größeren Sehschärfe Primitiver betrachtet.

#### Zusammenfassung

Die Fähigkeit, kleinste Bewegungen an beliebigen Stellen des Gesichtsfeldes wahrzunehmen, kann durch eine als Kinesimeter bezeichnete, am Perimeterbogen verschiebbar anbringbare Vorrichtung gemessen werden, die hier beschrieben wird.

#### Schrifttum

1 *Exner, S.*, Über das Sehen von Bewegungen etc., Sitzber. der math. nat. Klasse d. Kais. Akad. d. W., Bd. 72, III, 164 (1875) — 2 *Basler, A.*, Über das Sehen von Bewegungen, *Pflügers Arch.* 115, 588 (1906) u. 199, 458 (1923) — Ders., „Einführung in die Rassen- und Gesellschaftsphysiologie“, Stuttgart 1925, S. 94 — 3 *Stigler, R.*, Vergleich der Wahrnehmungsfähigkeit für kleinste Bewegungen in der Peripherie des Gesichtsfeldes bei Weißen und Negern, *Rivista di Biologia* 18 (1939) — 4 *Basler, A.*, *Pflügers Arch.* 115 600 (1906) — 5 *Harms, H.*, Entwicklungsmöglichkeiten der Perimetrie, *Graefes Arch. f. Ophthalm.*, 28—57 (1950)



*Aus dem Physiologischen Institut der Medizinischen Akademie der  
Justus Liebig-Hochschule Gießen*

## **Der Einfluß des Adrenalins auf die Funktions- und Erholungsfähigkeit der Vorderhornganglienzelle im Ischämieversuch**

(II. Mitteilung)

*Von Wilhelm Blasius*

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 5. Oktober 1950

Der Schwund des Quadricepseigenreflexes nach Abklemmung der Bauch-aorta, der durch Blutsperrung in den Kapillargebieten der Vorderhornganglienzellen zustandekommt, und die Wiederkehr des Reflexes in zeitlicher Abhängigkeit von der Freigabe des Blutstromes stellen physiologische Tatsachen dar, auf Grund derer ein Verfahren\* entwickelt werden kann, zu quantitativen Aufschlüssen über die Funktions- und Erholungsfähigkeit der erwähnten Ganglienzellgruppe zu gelangen, wie in der I. Mitteilung dieser Versuchsreihe dargestellt worden ist<sup>1</sup>. Die bisherigen Ergebnisse hatten die Vermutung nahegelegt, daß die beschriebenen Funktionsgesetze unter dem Einfluß des vegetativen Nervensystems charakteristische Veränderungen erfahren werden. Es war deshalb von großem Wert, systematische Untersuchungen über die Ganglienzellfunktion bei verschiedenen vegetativen Ausgangslagen anzustellen. Im Vorliegenden soll zunächst über den Einfluß dosierter Adrenalingaben auf die Nervenzelle berichtet werden.

Die charakteristischen Zeitwerte, die bei solchen Aorten-Abklemmversuchen aus dem Verhalten des fortlaufend verzeichneten Reflexes bestimmt werden können, seien zum Verständnis der später zu beschreibenden Ergebnisse noch einmal kurz gekennzeichnet:

1. Die Zeit, die vom Beginn der Abklemmung bis zum Verschwinden des Reflexes verstreicht, während welcher also der Reflex noch funktioniert, wurde Funktionszeit *F* genannt.

\* Wertvolle Anregung und Hilfe bei der Entwicklung der Methodik verdanke ich Herrn Prof. E. Koch, Bad Nauheim, der über diese noch an anderer Stelle berichten wird.

2. Die Zeit, die vom Verschwinden bis zur ersten Wiederkehr des Reflexes nach Öffnung der Aorta vergeht, während welcher der Reflex also verschunden ist, wurde als Schwundzeit  $S$  bezeichnet.

Die jeweilige Dauer der Abklemmung der Aorta wurde Abklemmzeit  $A$  genannt (alle Zeitwerte werden in Sekunden angegeben).

Folgende allgemeine Gesetzmäßigkeiten wurden bei quantitativer Behandlung der bestimmten Zeitgrößen entwickelt:

1. Die Funktionszeit  $F$  ist bis zum Erreichen ihres Maximums (maximale Funktionszeit  $Fm$  genannt) gleich der Abklemmzeit  $A$ .

$$F = A \text{ (für } A < Fm) \quad (1)$$

Der Reflex bricht also vor Ablauf des Funktionszeitmaximums, das erst bei genügend langer Abklemmdauer feststellbar ist, immer in dem Moment ab, wenn die Aortenklemme aufgehoben wird (Erklärung s. <sup>1</sup> S. 244).

2. Die Schwundzeit  $S$  nimmt mit steigenden Abklemmzeiten nach Art einer Exponentialfunktion zu, vorausgesetzt, daß genügend lange Pausen zwischen den einzelnen Abklemmversuchen eingehalten werden, also der Ausgangszustand wiederhergestellt wird.

$$S = e^{q \cdot A} + c \quad (2)$$

( $e$  = natürliche Basis des Logarithmensystems,  $q$  = Zustandskoeffizient,  $c$  = methodisch bedingte Konstante)

3. Die maximale Funktionszeit  $Fm$  und der Zustandskoeffizient  $q$  der Formel (2) charakterisieren den Ausgangszustand der Ganglienzelle. Beide Größen stehen bei den bisher untersuchten Bedingungen voneinander in Abhängigkeit nach Art einer höheren Hyperbel:

$$Fm = p \cdot q^{-n} + b \quad (3)$$

(Die Parameter  $p = 0,1$  und  $n = 2,0$  gelten unter folgenden Bedingungen, bei denen es zu Änderungen von  $Fm$  und  $q$  kommt: bei verschiedener Narkosetiefe, verschieden ausgeprägter Hypoxämie des Gesamtorganismus, auch bei Verkürzung der Pausen zwischen den einzelnen Abklemmversuchen. Der Parameter  $b$  hat unterschiedliche Werte bei den einzelnen Tieren und schwankt zwischen 10,0 und 20,0.)

4. Die  $S$ -Werte, die  $Fm$ -Werten zugehören, beideren Bestimmung die Bedingung  $A = Fm$  eingehalten wurde ( $S_{Fm}$  genannt) stehen in folgender Abhängigkeit von der maximalen Funktionszeit  $Fm$ :

$$S_{Fm} = e^{Fm \left( \frac{q}{Fm - b} \right)^{\frac{1}{n}}} + c \quad (4)$$



Diese Funktion stellt die Erholungsphase in Abhängigkeit von der Tätigkeitsphase der Ganglienzelle dar (über Charakteristik und Bedeutung dieser Funktion vgl. I. Mitt. S. 230 und 240).

Die Auswertung der Reflexkurven bei den Adrenalinversuchen geschah nach den genannten Zeitwerten in derselben Weise, wie bei den Versuchen, die in der I. Mitteilung beschrieben worden sind. Die Versuche wurden an erwachsenen Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2,8—3,4 kg durchgeführt. Die Narkosetiefe wurde möglichst niedrig gehalten (0,5 g Urethan/kg Körpergewicht, in einer 25 %igen Lösung subcutan injiziert). Als Adrenalinpräparat wurde das synthetische „Suprarenin“ (Hoechst) in Lösung 1 : 1000 verwandt. Von dieser Stammlösung wurden kurz vor dem Versuch mit 0,9 % NaCl-Lösung entsprechende Verdünnungen hergestellt. Die Injektion der benötigten Suprareninmenge in jeweils 1 ccm Flüssigkeit erfolgte durch eine in die Jugularvene eingebundene Kanüle, und zwar stets 45 Sec. vor Beginn der Aortenabklemmung.

### Ergebnisse

Das bemerkenswerteste Ergebnis der mit Adrenalin angestellten Versuche ist, daß die maximale Funktionszeit  $Fm$  der Ganglienzellen um das Mehrfache gegenüber dem Normwert nach Adrenalingabe verlängert wird (vgl. Abb. 1 a—c). Es sei vorweggenommen, daß diese Wirkung besonders deutlich an der ermüdeten Ganglienzelle in Erscheinung tritt, worauf später noch näher eingegangen wird. Abbildung 1 (Kurve a) zeigt zunächst einen normalen Abklemmversuch mit einer  $Fm$ -Zeit von 60,0" und einer  $S_{Fm}$ -Zeit von 19,0". Nach diesem Versuch wurde eine Reflexkurve ohne Abklemmung der Bauchaorta aufgenommen und dabei eine maximale Dosis Adrenalin (2000  $\gamma$  in 1 ccm 0,9 %iger NaCl-Lösung) intravenös verabreicht (s. Kurve b). Dieser Kontrollversuch soll zeigen, daß Adrenalin an der reflektorisch ausgelösten Muskelzuckung keine wesentlichen Veränderungen hervorruft. Denn die aus dieser Kurve ersichtliche Steigerung der Zuckungshöhe ist auch ohne Adrenalingabe unter Normalbedingungen zu beobachten (vgl. I. Mitt. Abb. 22 und 24 a [obere Kurve]). Wichtig ist jedoch das Ergebnis der Kurve c: nach Adrenalingabe (Dosis wie bei dem vorhergehenden Versuch) eine sehr erhebliche Verlängerung der  $Fm$ -Zeit, und zwar auf das 2,7-fache des Normwertes! Zu erwähnen ist ferner, daß der Reflex unmittelbar nach der Öffnung der Aorta zurückkehrte ( $S_{Fm} = 1''$ !). Dieser Versuch ließ sich beliebig oft wiederholen und konnte auch an verschiedenen Tieren immer wieder reproduziert werden. Die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin, d. h. die Schwellendosis, bei der  $Fm$  eben verlängert wurde, schwankte jedoch von Tier zu Tier. Wardie Schwellendosis überschritten, dann stieg die  $Fm$ -Zeit mit zunehmender Adrenalindosis regelmäßig an, ein Befund, auf den noch zurückzukommen sein wird.

Da mit steigenden Adrenalindosen, wie bekannt, der Blutdruck gesetzmäßig zunimmt<sup>2-9</sup>, durch die Aortenabklemmung aber eine ganz bestimmte Veränderung des arteriellen Druckes resultiert<sup>1</sup>, schien es geboten, den Verlauf des mittleren Blutdruckes während der Abklemmversuche bei gleichzeitiger Adrenalineinwirkung mitzuregistrieren, um beurteilen zu können,

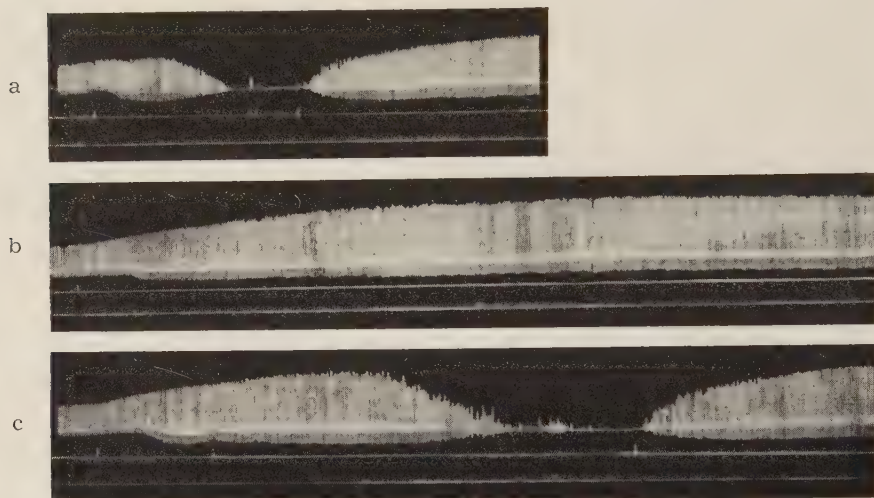


Abb. 1. Verlängerung der Fm-Zeit durch Adrenalin.

Versuch R<sub>2</sub>V (12. 5. 50): Kaninchen ♂, 3,4 kg (Wurf Mai 49).  
Narkose: 0,5 g Urethan/kg

- a) (Oben): Normalversuch (Abklemmung der Bauchaorta):  
Fm = 60"; S<sub>Fm</sub> = 19"  
1. Marke von lks.: Schließung der Aorta,  
2. Marke: Öffnung der Aorta unmittelbar nach endgültigem Schwund des Reflexes.  
3. Marke: Wiederkehr des Reflexes.
- b) (Mitte): Kontrollversuch: 0,2 Suprarenin (1:1000) in 1,0 ccm physiol. NaCl-Lösung in die Jugularvene gespritzt (Marke) (ohne Abklemmung der Bauchaorta!).
- c) (Unten): Adrenalinversuch (Dosis wie bei b): 45" nach der Injektion Abklemmung der Aorta bis zum endgültigen Verschwinden des Reflexes.  
1. Marke von lks.: Suprareningabe,  
2. Marke: Schließung der Aorta,  
3. Marke Öffnung der Aorta.  
Fm = 164"; S<sub>Fm</sub> = 1". Man beachte die erhebliche Verlängerung der maximalen Funktionszeit Fm und die starke Verkürzung der Erholungszeit S<sub>Fm</sub>!

ob die durch Adrenalin bedingte Druckerhöhung im arteriellen Kreislauf beim Ischämieversuch eine Rolle spielt. In den Abbildungen 2 a—c sind die den Abbildungen 1 a—c entsprechenden, synchron aufgenommenen Verläufe des mittleren Blutdruckes wiedergegeben. Abb. 2 a zeigt die typische Druckkurve nach Aortenabklemmung (vgl. Abb. 24 a der I. Mitt.) mit anfänglichem Druckanstieg, über die Pressoreceptoren ausgelöster Drucksenkung, langsamem Anstieg und charakteristischem plötzlichem Abfall nach Öffnung der Aorta, dem dann ein allmählicher Anstieg auf die Ausgangshöhe



folgt. Abb. 2b stellt den Einfluß der maximalen Adrenalingabe auf die Blutdruckhöhe dar. Bei dieser Drucksteigerung ist die Reizung der Pressoreceptoren durch Aortenabklemmung erfolglos, es kommt zu keiner Blutdruckabnahme. Allerdings wird die Pulsfrequenz zu Anfang der Adrenalinwirkung erheblich herabgesetzt, wie man annehmen darf, infolge zentraler Vagus-

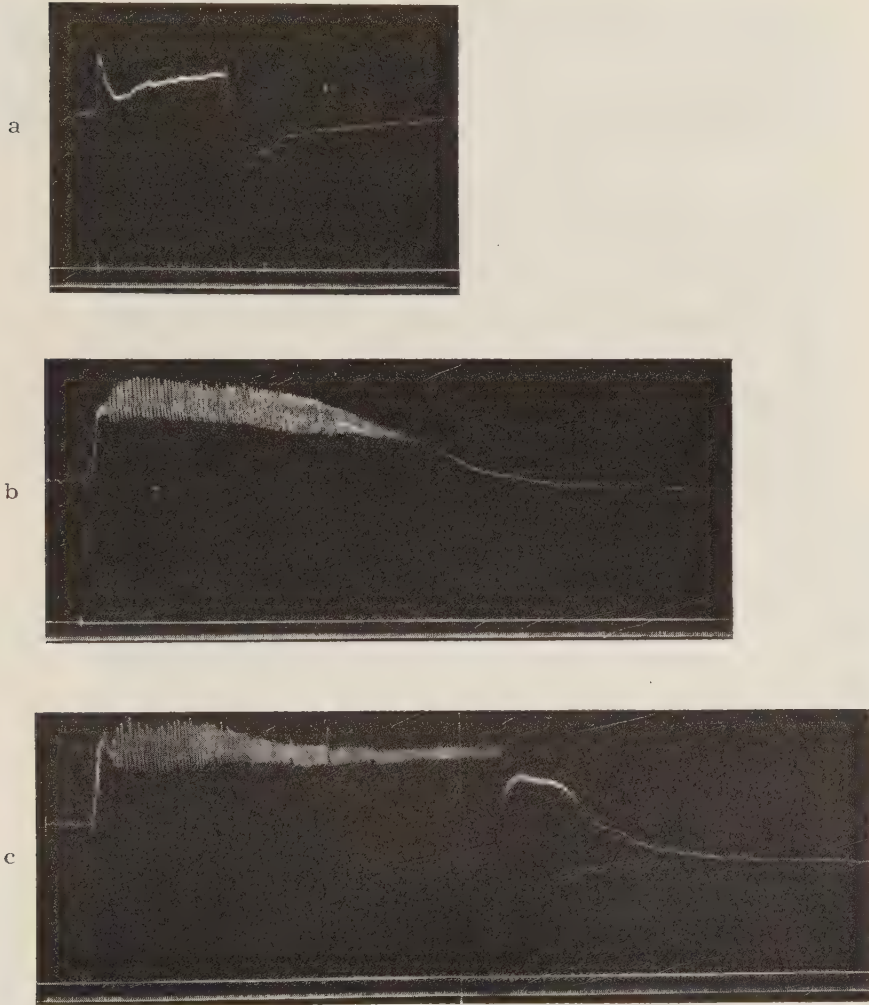


Abb. 2. Die Unabhängigkeit der Fm-verlängernden Wirkung des Adrenalins von der Blutdruckhöhe.

Verhalten des mittleren Blutdrucks in der Carotis

a) bei Abklemmung der Bauchaorta,

b) nach Suprareniningabe ohne Abklemmung der Bauchaorta,

c) nach Suprareniningabe mit Abklemmung der Bauchaorta.

(Die Kurven a—c wurden während der 3 Versuche der Abb. 1 synchron aufgenommen.)

erregung \*. Der blutdrucksteigernde Effekt des Adrenalins klingt nach etwa  $3\frac{1}{2}$  Minuten wieder ab, und es folgt eine gegenregulatorische Blutdrucksenkung. Am Blutdruckverhalten nach Adrenalingabe und dann folgender Aortenabklemmung (Kurve c) fällt auf, daß der normalerweise durch Aortenunterbindung in der Carotis feststellbare Druckanstieg in diesem Falle nicht mehr zustandekommt. Auch ist bemerkenswert, daß die auf der Höhe des Maximums

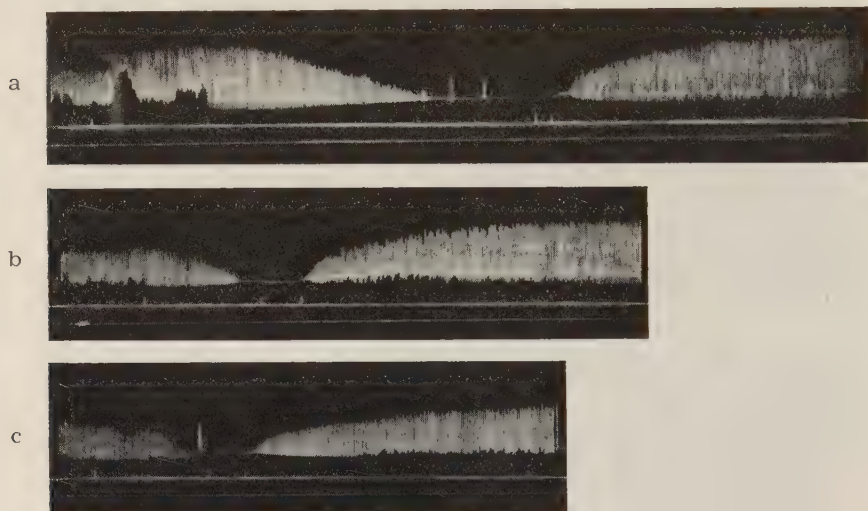


Abb. 3. Die periphere Wirkung des Adrenalins.

Versuch R<sub>2</sub> VI (19. 5. 50): Kaninchen ♀ 3,0 kg (Wurf Mai 1949). Narkose: 0,5 g Urethan/kg

- a) Oben: 32  $\gamma$  Suprarenin in 1 ccm physiol. NaCl-Lösung i. d. Jugularvene gespritzt (1. Marke von lks.). Nach 45'': Abklemmung der Bauchaorta (2. Marke von lks.). Nach Ablauf der maximalen Funktionszeit ( $F_m = 125''$ ) Öffnung der Aorta (3. Marke von lks.). Wiederkehr des Reflexes ( $S_{Fm} = 6''$ ) (4. Marke von lks.).
- b) Mitte: Dieselbe Menge Suprarenin wie vorher während der Abklemmung gespritzt.  $F_m = 45''$ ,  $S_{Fm} = 14''$ . Keine Veränderung der  $F_m$  und  $S_{Fm}$ -Zeit gegenüber dem Normalversuch (siehe c).
- c) Unten: Normalversuch. Abklemmung der Bauchaorta ohne Suprareningabe,  $F_m = 43''$ ,  $S_{Fm} = 14''$

der Adrenalinwirkung erfolgende Öffnung der Aorta nur eine geringe Drucksenkung zur Folge hat. Bei maximaler Adrenalineinwirkung verursacht also

\* Bei der Reizung der Aortennerven auf der Höhe der Adrenalinwirkung beobachteten Oliver und Schaefer<sup>10</sup>, Cyon<sup>11</sup>, Verworn<sup>12</sup> und v. d. Velden<sup>13</sup> weder eine Abnahme des Blutdrucks noch eine solche der Herzfrequenz. Gleiches beobachtete E. Hering<sup>14</sup> für die Carotissinusreflexe. Hinsichtlich des Blutdruckverhaltens stimmen diese Versuchsergebnisse mit den unsrigen überein. Doch zeigen die vorliegenden Kurven (wenigstens zu Anfang der maximalen Adrenalinwirkung) bei Reizung der Pressoreceptoren durch Aortenabklemmung eine Herabsetzung der Herzschlagzahl, worauf Gerhard<sup>15</sup> und später E. Volhard<sup>16</sup> hingewiesen haben.

die Abklemmung der Aorta keine weitere Blutdruckerhöhung, die Öffnung der Aorta aber eine geringe Blutdrucksenkung.

Für das funktionelle Verhalten der Vorderhornganglienzelle schließen wir aus diesen Kurven, daß die absolute Höhe des Blutdruckes in der Carotis für das endgültige Verschwinden des Re-

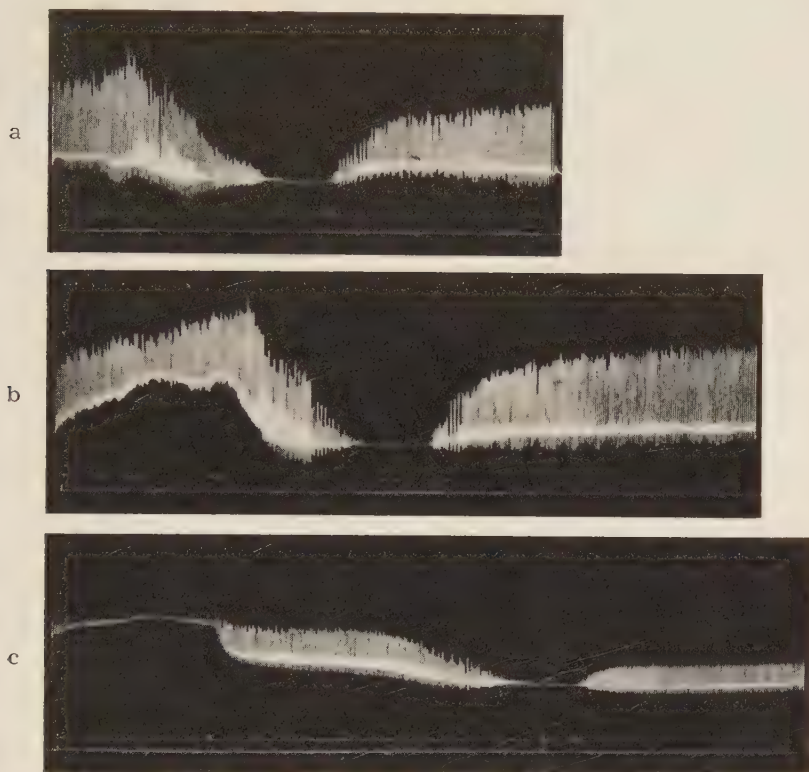


Abb. 4. Adrenalinwirkung auf die ermüdete Ganglienzelle.  
Versuch R<sub>2</sub>X (8. 7. 50) Kaninchen ♀ 3,1 kg (2 Jahre alt). Narkose: 0,5 g Urethan/kg

- a) Abklemmung der Aorta am unermüdeten Tier  $F_m = 70''$ ,  $S_{F_m} = 20''$ .
- b) Dasselbe nach 8  $\gamma$  Adrenalin in 1 ccm 0,9% NaCl-Lösung (1. Marke von lks.), 45'' später Aortenabklemmung (2. Marke von lks.):  $F_m = 65''$ ,  $S_{F_m} = 20''$  (auch nach 64  $\gamma$  Adrenalin waren die Zeiten nicht verändert,  $F_m = 65''$ ,  $S_{F_m} = 20,5''$ ).
- c) Dasselbe nach 500  $\gamma$  Adrenalin in 1 ccm 0,9% NaCl-Lösung am ermüdeten Tier (beachte die geringe Reflexhöhe vor Beginn des Versuches!)  $F_m = 133''$ ,  $S_{F_m} = 8''$  (beachte ferner die Zunahme der Reflexhöhe nach der Abklemmung!).

flexes (d. h. für die Größe der  $F_m$ -Zeit) keine Bedeutung hat. Denn obwohl die Blutdruckhöhe vor dem Ende der Abklemmperiode in den Versuchen der Abb. 2 a und c annähernd gleich ist, sind die  $F_m$ -Zeiten der beiden Versuche (Abb. 1 a und c) sehr unterschiedlich groß, also von der



Blutdruckhöhe unabhängig. Ein weiterer Beweis für diese These wird noch bei Behandlung der quantitativen Ergebnisse erbracht werden\*.

Für die Frage, in welcher Weise Adrenalin in die Ganglienzellfunktion eingreift, brachte folgender Versuch eine wichtige Klärung. Wird Adrenalin vor der Aortenabklemmung in die Jugularvene injiziert, dann beobachtet man die schon beschriebene typische Verlängerung der  $F_m$ - und Verkürzung der  $S_{Fm}$ -Zeit (vgl. Abb. 3 a). Injiziert man jedoch das Adrenalin während der Abklemmungsphase, dann sind  $F_m$ - und  $S_{Fm}$ -Zeit völlig normal (Abb. 3 b). Der angeschlossene Kontrollversuch ohne Adrenalin (Abb. 3 c) zeigt die völlige Übereinstimmung der Zeitwerte mit denen des vorherigen Versuches. Offensichtlich kommt die Verlängerung der  $F_m$ - und Verkürzung der  $S_{Fm}$ -Zeit durch eine rein periphere Wirkung des Adrenalins zustande. Ein zentrale Wirkung auf die Ganglienzelle kann durch das Ergebnis des Versuches b ausgeschlossen werden.

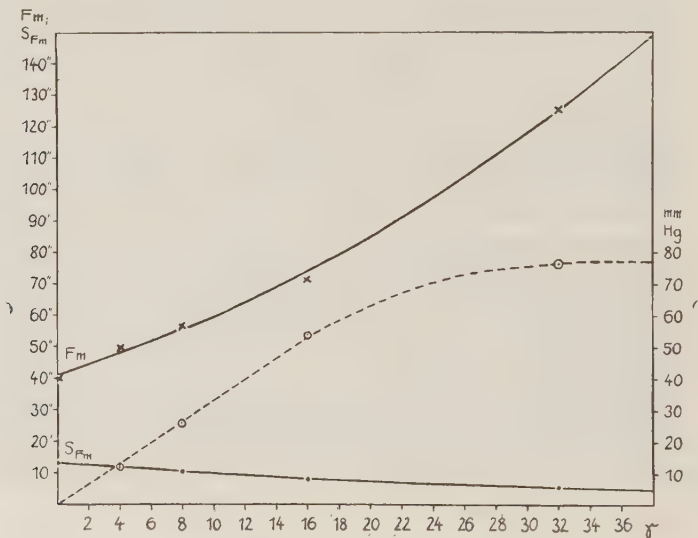


Abb. 5. Verhalten der maximalen Funktionszeit  $F_m$ , der Schwundzeit  $S_{Fm}$  und der Blutdruckzunahme bei steigenden, intravenösen Dosen von Adrenalin.  
Versuch R<sub>2</sub> VI (19. 5. 50): Kaninchen ♀ 3,0 kg (Wurf Mai 1949).  
Narkose: 0,5 Urethan/kg

x — x  $F_m$ -Werte,  
· — ·  $S_{Fm}$ -Werte,  
○ — ○ Blutdruckzunahme in mmHg.

\* Eine wichtigere Rolle spielt die Blutdruckhöhe für die Größe der  $S_{Fm}$ -Zeit denn normalerweise erfolgt die Rückkehr des Reflexes bei niedrigem Blutdruck (vgl. Abb. 2 a), und  $S_{Fm}$  ist sehr viel länger als unter Adrenalineinwirkung, bei der dieser Zeitwert stets verkürzt und der Blutdruck während der gesamten Schwundzeit erhöht ist.

Wir erwähnten bereits, daß die  $Fm$ -verlängernde Wirkung des Adrenalins an der ermüdeten Ganglienzelle besonders ausgeprägt ist. Durch Abb. 4 soll für diese Tatsache noch ein Beleg geliefert werden. Kurve a gibt den Normalversuch wieder, Kurve b den Versuch nach Adrenalingabe bei unermüdeter und ungeschädigter Ganglienzelle (wenn man von der geringen, die Reflextätigkeit wenig beeinflussenden Narkose absieht). Eine Veränderung der  $Fm$ - und  $S_{Fm}$ -Zeit ist nicht eingetreten\*. Bei ermüdeter oder geschädigter Ganglienzelle dagegen, d. h. bei sehr niedrigen Reflexausschlägen (vgl. ähnliche Reflexkurven in der I. Mitt. Abb. 22 b und 24 b) ist eine ganz ausgeprägte Adrenalinwirkung zu beobachten (Kurve c). Die  $Fm$ -Zeit ist auf das Doppelte verlängert. Bemerkenswerterweise setzt unmittelbar nach der Aortenabklemmung eine Normali-

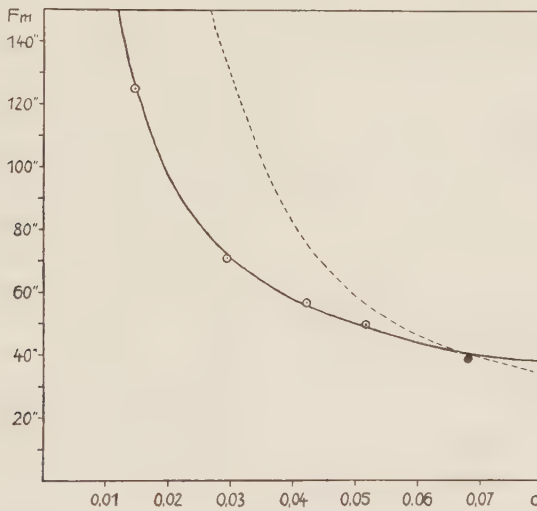


Abb. 6. Verhalten der  $Fm$ - und  $q$ -Werte bei steigenden Dosen von intravenös verabreichtem Adrenalin.

○ Suprareninversuche ( $R_2VI$ )

● Normalversuch

— ausgezogene Kurve:  $Fm = p \cdot q^{-n} + b$   
(für  $p = 1,54$ ;  $n = 1,0$ ;  $b = 19,0$ )

--- gestrichelte Kurve:  $Fm = p \cdot q^{-n} + b$   
(für  $p = 0,1$ ;  $n = 2,0$ ;  $b = 19,0$ )

sierung der Reflexhöhe ein, d. h. es tritt ein Effekt auf, den man bei Abklemmversuchen ohne vorherige Adrenalingabe niemals beobachtet, ein Beweis für den Ermüdungen der Ganglienzelle beseitigenden Einfluß des Adrenalins.

Die quantitative Behandlung der dargestellten Phänomene zeigte, daß die Steigerung der maximalen Funktionszeit  $Fm$  gesetz-

\* Auffällig ist lediglich eine erhebliche, nach Adrenalingabe einsetzende Tonussteigerung des Skelettmuskels, die zu Beginn der Aortensperre nachläßt.

mäßig von der Dosis des intravenös verabfolgten Adrenalins abhängig ist. Mit steigender Adrenalindosis nimmt  $Fm$  zu (Abb. 5), und zwar wird die Steigung der Kurve bei den höheren Adrenalinwerten immer größer. Mit dieser Steigerung von  $Fm$  geht die bereits erwähnte, etwa lineare Abnahme der  $S_{Fm}$ -Werte einher\*. Trägt man die bei den einzelnen Abklemmvorsuchen gefundenen Blutdrucksteigerungen (in mm Hg) mit in die Abb. 5 ein (vgl. die gestrichelte Kurve\*\*), dann erkennt man deutlich, daß die Verlängerung der  $Fm$ -Zeit nach Adrenalin-

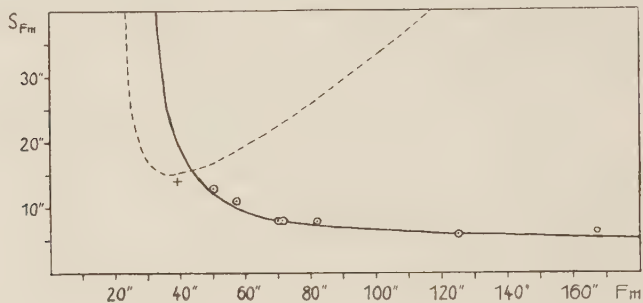


Abb. 7. Beziehung zwischen  $S_{Fm}$  und  $Fm$  bei Adrenalin-gabe und im Normalversuch.

- ⊙ Suprarenalversuche ( $R_2$  VI 19. 5. 50)  
○ Suprarenalversuch ( $R_2$  V 12. 5. 50)

+ Normalversuch ( $R_2$  VI 19. 5. 50)

$$S_{Fm} = e^{Fm \left( \frac{p}{Fm-b} \right)^n} + c$$

— ausgezogene Kurve:  $S_{Fm} = e^{Fm \left( \frac{p}{Fm-b} \right)^n} + c$   
(für  $p = 1,54$ ;  $n = 1,0$ ;  $b = 19,0$ ;  $c = 0$ )  
--- gestrichelte Kurve: Formel wie oben  
(für  $p = 0,1$ ;  $n = 2,0$ ;  $b = 19,0$ ;  $c = 0$ )

(Die nach der Ordinate zu aufsteigenden Schenkel der beiden Kurven beschreiben Verhältnisse, die in die irreversiblen Schädigungen übergehen.)

gabe von der gleichzeitigen Blutdrucksteigerung unabhängig ist. Die Kurven der  $Fm$ -Zeiten und der Größen der Blutdruckerhöhung divergieren sowohl bei den niederen wie höheren Werten der Adrenalindosis. Die Schwellendosis, bei der eben eine Verlängerung der  $Fm$ -Zeit

\* Bei Vertiefung der Narkose verhalten sich  $Fm$ -Zeit und  $S_{Fm}$ -Zeit gleichsinnig, beide Größen nehmen bei steigenden Urethandosen gesetzmäßig ab (vgl. I. Mitt. Abb. 14).

\*\* Die Zunahme der Blutdruckerhöhung entspricht bei mittleren Dosen von Adrenalin etwa dem Logarithmus der Dosis entsprechend den Untersuchungen von Storm van Leeuwen und Le Heux<sup>4</sup>, Lyon<sup>5</sup>, Willkie<sup>6</sup>, Rosenblueth<sup>7</sup>, Molinelli<sup>8</sup> und kürzlich Ruiz-Gijón<sup>9</sup>.



feststellbar war, betrug in dem vorliegenden Falle etwa 1  $\gamma$ , in anderen Versuchen war sie wesentlich höher (in einem sicher über 64  $\gamma$ ) \*.

Die in der Einleitung dargestellte Beziehung zwischen der maximalen Funktionszeit  $Fm$  und dem Zustandskoeffizienten  $q$ , die in der Formel (3) ausgedrückt werden kann, erfährt unter Adrenalineinwirkung eine bemerkenswerte Veränderung (vgl. Abb. 6). Die Formel (3) behält zwar ihre Gültigkeit, doch ändern sich ihre Parameter, und zwar in dem Sinne, daß neben einem Anstieg des Parameter  $p$  von 0,1 auf 1,54, besonders  $n$  von 2,0 auf 1,0 abfällt, mit anderen Worten aus einer höheren eine einfache Hyperbel wird.

Diese Tatsache wirkt sich für die Beziehung der Formel (4) so aus (vgl. Abb. 7), daß unter Adrenalineinwirkung mit steigenden  $Fm$ -Werten ein Abfall der  $S_{Fm}$ -Werte resultiert. Die experimentell gefundenen Werte entsprachen sehr genau den errechneten, die in die Abbildung miteingezeichnet worden sind. Es liegen also bei Adrenalineinwirkung auf die Ganglienzelle hinsichtlich der Beziehung von Funktions- zu Erholungszeit bei den höheren  $Fm$ -Werten umgekehrte Verhältnisse vor wie bei Vertiefung der Narkose, Sauerstoffmangel des Gesamtorganismus usw. (vgl. die gestrichelte Kurve der Abb. 7). Durch die Gleichung (4) und ihre experimentell bestimmbaren Parameter lassen sich diese funktionellen Unterschiede formell und quantitativ exakt darstellen.

### Besprechung der Ergebnisse

Unter den beobachteten Wirkungen des Adrenalins auf die Ganglienzelle steht die Verlängerung der maximalen Funktionszeit  $Fm$  im Vordergrund (Abb. 1). Die Unabhängigkeit dieser Wirkung von der in der Carotis gemessenen Blutdruckhöhe während des Abklemmversuches (Abb. 2), der Ausschluß von Wirkungen übergeordneter Zentren (Abb. 3) und die Bedeutung der Ermüdung (Abb. 4) beim Zustandekommen dieses Effektes führen uns dazu, in dem peripheren Einfluß des Adrenalins auf die Zelle das Wesentliche zu suchen \*\*. Die deutliche Abhängigkeit der  $Fm$ -Verlängerung von der Dosis des Adrenalins (Abb. 5) würde ebenfalls für eine solche Wirkungsweise sprechen.

#### 1. Leistungsbegrenzende Faktoren beim Ischämieversuch

Bei der Deutung dieses Adrenalineffektes müssen wir uns zunächst vergegenwärtigen, daß er an einer Zelle zustandekommt, die unter den zuneh-

\* Schwellenwertbestimmungen liefern auch mit der Blutdruckmethode sehr unterschiedliche Ergebnisse (vgl. Ruiz-Gijón <sup>9</sup>).

\*\* Diese Eigenschaft des Adrenalins hat ein Analogon in seiner ebenfalls peripheren, funktionssteigernden und -verlängernden Wirkung auf die Muskelzelle (vgl. Trendelenburg <sup>18</sup> S. 289 f.).

menden Folgen einer Blutabspernung steht. Diese aber stört nicht nur den Antransport von Sauerstoff, Glukose und anderen lebenswichtigen Stoffen, sondern auch den Abtransport von Kohlensäure und Stoffwechselendprodukten wie Milchsäure usw., die sich bei Anoxie in erhöhtem Maße bilden. Ganz allgemein wird also für die Vorderhornganglienzelle unter Aortendrosselung nicht nur die Atmungs-, sondern auch die Nähr- und Spülfunktion des Blutes (*Verworn; Opitz und Schneider*<sup>19</sup>) unterbrochen.

Es taucht hier also die Frage auf, durch welche Faktoren die Leistung der Ganglienzelle unter Ischämiebedingungen begrenzt wird. Auf Grund experimenteller Ergebnisse von *Opitz u. Thorn*<sup>20</sup>, *Hiestand, Tschirgi u. Miller*<sup>21</sup>, *Himwich u. a.*<sup>22</sup> gelangen *Opitz u. Schneider*<sup>19</sup> zu der Ansicht, daß entscheidend für die Zeit bis zur Lähmung des Gehirns folgende Faktoren seien:

- a) die aeroben und vor allem die anaeroben (glykolytischen und phosphorolytischen) Energiereserven,
- b) der Energiebedarf des tätigen Gewebes und
- c) die Resistenz des Gewebes gegenüber anaeroben Spaltprodukten.

Diese Einflüsse dürften auch für die Begrenzung der maximalen Funktionszeit bei unseren analogen Ischämieversuchen am Rückenmark von Bedeutung sein.

## 2. Die Bedeutung des Adrenalins für die Verlängerung der maximalen Funktionszeit

Man darf annehmen, daß Adrenalin beim Ischämieversuch die aeroben, vor allem die anaeroben glykolytischen Energiereserven der Ganglienzellen in verstärktem und beschleunigtem Maße mobilisiert<sup>19, 23-27</sup>. Auf diese Weise dürfte es zu der beobachteten Verlängerung der maximalen Funktionszeit kommen, die auch mit einer Vergrößerung der Tätigkeitssumme einhergeht, wie in einer späteren Arbeit eingehender dargestellt werden soll\*.

\* Anmerkung: Obwohl von anderen Voraussetzungen ausgehend bieten analoge Versuche von *Hiestand und Nelson*<sup>28</sup> für diese Annahmen eine gewisse Stütze. Die Autoren fanden an Ratten, daß die Dauer der Schnappatmung nach Dekapitierung (ein Zeitwert, der der maximalen Funktionszeit analog gesetzt werden kann) bei Adrenalingabe (Ephedrin 100 mg/kg) zwar verkürzt ist, die Zahl der Schnapper aber in der Regel zunahm. Die entwickelte Tätigkeitssumme war mithin nach Adrenalin größer, allerdings in kürzerer Zeit erschöpft. Wurde das Adrenalin jedoch statt 15 Min. vor dem Versuch bereits 45 Min. vorher gegeben, dann stieg auch die Dauer der Schnappatmung fast regelmäßig an. Dieser Anstieg war unabhängig von der Höhe des Blutzuckers.

Beim Ischämieversuch werden in den Ganglienzellen nacheinander zuerst die Sauerstoff- und Glukosevorräte und schließlich auch die energiereichen Phosphatreserven verbraucht (vgl. auch Befunde von *Blasius* u. *Bauereisen* <sup>23</sup> über die durchgängige Abnahme des Phosphatgehaltes im Blut bei Hypoxieversuchen). Insbesondere wurde bei Kohlehydratmangel ein rascher Zerfall der Phosphatverbindungen (Phosphokreatin) im Gehirngewebe beobachtet (Lit. bei *Opitz* u. *Schneider* <sup>19</sup> S. 210, 215). Ob Adrenalin nach Verbrauch der Kohlehydratvorräte die Phosphatreserven schließlich auch angreift und in welchem Umfange, darüber ist bisher nichts bekannt. Die durch Adrenalin hervorgerufene Glykogenmobilisierung dürfte einen solchen Angriff der Phosphatreserven jedenfalls weitgehend verhindern.

Daß die glykolytischen Vorgänge besonders ausgeprägt an der ermüdeten Ganglienzelle gefunden werden (Abb. 4) \* weist darauf hin, daß die stoffwechselsteigernde Wirkung des Adrenalins offensichtlich von den örtlichen Verhältnissen abhängig ist, also von einem biochemischen Zustand der Zelle, der als Ermüdung bezeichnet wird und mit Stoffwechselverhältnissen unter anaeroben Bedingungen weitgehend gleichgesetzt werden kann. Wir dürfen also annehmen, daß gerade die unter den Bedingungen der Hypoxie und Anoxie tätige Zelle durch Adrenalin hinsichtlich ihres Stoffwechsels so gefördert wird, daß es zu einer Leistungssteigerung und Leistungsverlängerung \*\* kommt.

Neben den Faktoren, die die Energie r e s e r v e n bei Adrenalineinwirkung vergrößern, vermögen wir über den Energie b e d a r f der Zelle unter diesen Bedingungen keine näheren Angaben zu machen. Auch die Frage nach der Resistenzänderung gegenüber toxisch wirkenden Stoffwechselendprodukten, die allerdings bei der Entstehung akuter ischämischer Schäden eine geringere Rolle spielen dürften (*Opitz* u. *Schneider* <sup>19</sup>), läßt sich für Adrenalin noch nicht beantworten.

\* Als analoger Fall mag die besondere Wirksamkeit von Adrenalin am ermüdeten oder hypodynamen Herzmuskel erwähnt sein (Lit. bei *Trendelenburg* <sup>18</sup> vgl. auch *Bomskov* <sup>20</sup>). Auch vom ermüdeten Skelettmuskel ist bekannt, daß Adrenalin den Verlust seiner Kontraktionsfähigkeit wieder aufhebt (*Dessy* u. *Grandis* <sup>30</sup>, *Panella* <sup>31</sup>, *Guglielmetti* <sup>32</sup>, *Maibach* <sup>33</sup>, *Gruber* <sup>34</sup>). Neuere Untersuchungen von *Brown*, *Bülbring* und *Burns* <sup>35</sup> bestätigten diese Tatsache. Beim ermüdeten Phrenicus-Diaphragma-Präparat der Ratte war nach Adrenalin eine Verlängerung der Dauer der Spannungserhöhung feststellbar, die übrigens auch eintrat, wenn eine Vergrößerung der Spannung fehlte. Die Autoren beobachten ferner auch, daß am natürlich durchbluteten, aber ermüdeten Muskel Adrenalin eine Verstärkung der Kontraktion sowohl im Tetanus wie bei der Einzelzuckung bewirkt.

\*\* Für die kreislaufphysiologische Seite des Problems sei erwähnt, daß Adrenalin mit Bestimmtheit den Stoffwechsel an jenen Orten nicht fördert, an denen es zu einer Minderdurchblutung durch Gefäßverengung kommt (Rein <sup>36</sup>). Also nur die tätige bzw. ermüdete Zelle gelangt in den Genuß der stoffwechsel- und durchblutungsteigernden Wirkung des Adrenalins.



### 3. Die Verkürzung der Schwundzeit $S_{Fm}$ unter Adrenalineinwirkung

Die unter Adrenalineinfluß zu beobachtende Verkürzung der Schwundzeit  $S_{Fm}$  (unter der Bedingung, daß die Abklemmdauer gleich der maximalen Funktionszeit gehalten wird) (vgl. Abb. 5 und 7) dürfte vornehmlich auf die verbesserten Durchblutungsverhältnisse im Anschluß an die Drosselung zurückzuführen sein. Die reaktive Hyperämie bedeutet für die Ganglienzelle nicht nur eine Verbesserung der Atmung und Ernährung, sondern auch eine Besserung im Abtransport von Stoffwechselendprodukten. Bemerkenswert ist, wie *Opitz u. Schneider*<sup>19</sup> mitteilen, daß die reaktive Hyperämie am Gehirn nach Lösung einer Blutsperre sehr viel ausgeprägter ist als nach Aufhebung einer reinen Anoxie. Während der Hyperämiephase ist der Sauerstoffdruck im venösen Blut über die Norm gesteigert (ähnliche Verhältnisse dürfen wir sicher auch für das Rückenmark annehmen). Man kann also in der Erholungsphase mit einer besonders ausgiebigen  $O_2$ -Versorgung der Ganglienzellen rechnen, wie sie auch von *Rosemann u. a.*<sup>37</sup> mit der Sauerstoffelektrode nach *Davis u. Brink*<sup>38</sup> am Gehirn nachgewiesen wurde. Diese besonders starke, reaktive Hyperoxie und Hyperämie nach Drosselung der Blutzufuhr wird vermutlich auf die stärkere Ansammlung von Stoffwechselendprodukten zurückzuführen sein (*Opitz u. Schneider*<sup>19</sup>). Eine noch stärkere Hyperämie und Hyperoxie ist beim Ischämieversuch nach *Adrenalin* anzunehmen, denn 1. führt die schon beschriebene enorme Stoffwechselsteigerung zu einer erheblichen Ansammlung von Stoffwechselendprodukten. *Martin und Arminstaed*<sup>39</sup> fanden bei Studien über den Gaswechsel des Rückenmarkes eine Steigerung der  $CO_2$ -Bildung bei Zusatz von *Adrenalin* (1 : 200 000) auf das 2,6-fache. Diese enorme  $CO_2$ -Bildung wird im Verein mit anderen Stoffwechselendprodukten eine maximale Gefäßerweiterung hervorrufen. 2. ist unter Adrenalineinwirkung, wie bereits dargestellt wurde (vgl. Abb. 2 c) nach Öffnung der Aorta der mittlere Blutdruck regelmäßig erhöht, sodaß die Durchströmung der Ganglienzellgebiete sicher besonders hoch ist. Wir haben also guten Grund zu der Annahme, daß die Verkürzung der  $S$ -Zeit (für  $A = Fm$ ) nach Adrenalingabe auf eine besonders starke Durchblutung und Sauerstoffzufuhr in der Erholungsphase zurückzuführen ist.

Über die Schlußfolgerungen, die sich aus einer quantitativen Auswertung unserer Versuche (Abb. 6 und 7) ergeben, soll später im Zusammenhang mit weiteren Befunden eingehender berichtet werden.

### 4. Einflüsse vegetativer Art auf die Funktionsfähigkeit der Ganglienzelle

Wie wir bereits in der I. Mitteilung S. 244 darstellten, deutet das plötzliche Reflexverschwinden mit Aufhebung der Aortensperre bei untermaximalen Abklemmzeiten (s. auch Einleitung, Ziffer 1) auf den Einfluß bestimmter vegetativer Regulationen hin. Mit den vorliegenden Befunden ist ein weiterer Beweis geliefert, daß vegetative Regulationen für die Funktions-

fähigkeit der Ganglienzellen eine bedeutende Rolle spielen können. Unter Adrenalineinfluß sind — besonders unter Ermüdungsbedingungen — im Ischämieversuch sowohl die maximale Funktions- als auch die Erholungszeit der Vorderhornganglienzelle charakteristisch verändert. Wir möchten daher vermuten, daß sich vegetative Regulationen beim Ischämieversuch auch für das Gehirn auswirken können, trotz der Kürze der Lähmungszeiten, die in solchen analogen Versuchen gefunden wurden (s. unten).

### 5. Vergleich der Funktionszeiten an Rückenmark und Gehirn

Die „Lähmungszeit“ der Hirnrinde (Opitz u. Schneider<sup>19</sup>, von Sugar u. Gerard<sup>40</sup> auch „Überlebenszeit“ (survival time) genannt) wird von verschiedenen Untersuchern sehr kurz gefunden, etwa in der Größe von 5—8—12 sec\*, und zwar sowohl bei Katzen und Kaninchen, wie auch beim Menschen (Lit. s. 19). Entsprechende Zeiten bei Ischämieversuchen am Rückenmark sind bedeutend länger. Van Harreveld<sup>41</sup> fand an der Spinalkatze Werte bis 200 sec, Tschirgi u. a.<sup>42</sup> bei der Ratte ähnliche Werte. Unsere Durchschnittswerte beim narkotisierten Kaninchen, geprüft durch rhythmisch ausgelöstem Quadrizepseigenreflex, betrugen 40—80 sec; einige Versuche ohne Narkose ergaben Werte bis etwa 110 sec (vgl. I. Mitteilung). Die vorliegenden Versuche bestätigen also die Tatsache, daß die Ganglienzellen des Rückenmarkes gegenüber Ischämie sehr viel weniger empfindlich sind als die der Hirnrinde. Dies liegt wohl nicht allein an einer rascheren Lähmbarkeit der Zellen in den höheren Zentren, sondern auch an einer leichteren Störbarkeit komplexer Funktionen (Noell<sup>43</sup>).

### 6. Die Frage der Anastomosen beim Ischämieversuch des Rückenmarkes

Zum Schluß möchten wir noch auf eine merkwürdige Tatsache hinweisen die bei der Beurteilung des Ischämieversuches an den Vorderhornganglienzellen berücksichtigt werden muß. Wie histologische Untersuchungen ergeben haben, sind die Vorderhornganglienzellen von einem reichlichen Kapillarnetz umspinnen, das über die ganze Länge des Rückenmarksgaus anastomosiert und auch mit dem Kapillarnetz des Gehirnes in Zusammenhang steht (vgl. Clara<sup>44</sup> S. 677). Schwer erklärlich bleibt bei diesem Befund zweifellos, wie es unter diesen Verhältnissen beim Ischämieversuch überhaupt zu einem Funktionsausfall an den Vorderhornganglienzellen kommen kann. Denn trotz vielfacher Anastomosen nach den Gefäßgebieten der oberen Rückenmarkabschnitte, die bekanntlich von den Arteriae vertebrales versorgt werden, kann die Sperrung der Blutzufuhr aus der Bauchorta einen Ausfall der

\* Diese Zeiten gelten für die Lähmung der Rinde; bestimmte Zentren des Gehirns haben Lähmungszeiten bis zu etwa einer Minute (s.<sup>19</sup>).

Funktion in den Ganglienzellen des Lumbalmarkes herbeiführen. Bei genügend langer Dauer der Abklemmung (nach etwa einer Stunde) werden die Vorderhornganglienzellen sogar soweit geschädigt, daß sie innerhalb der nächsten Tage völlig nekrotisieren, und zwar zerfallen eigentümlicherweise nur die Zellbereiche der grauen Substanz des Rückenmarkes; die Hinterstränge, hinteren Wurzeln und Spinalganglien bleiben bei derartigen Aortenunterbindungen völlig normal (*Ehrlich* u. *Brieger*<sup>45</sup>, *Singer*<sup>46</sup>). Dieser Widerspruch, die Möglichkeit ischämischer Ausschaltung der Vorderhornzellen bei eigentlich genügend ausgebildeten Anastomosen, läßt sich wohl nur durch die Annahme auflösen, daß die Aortenabklemmung offensichtlich einen Funktionsausfall an den Vorderhornganglienzellen herbeiführt, bevor eine Blutzufuhr aus anderen Gefäßgebieten wirksam werden kann, wenn überhaupt eine solche vikariierende Blutzufuhr angenommen werden darf. Denn unerklärlich bleibt auch, warum bei den Injektionsversuchen an Tierleichen, die *Schiffer*<sup>47</sup> und nach ihm *Singer*<sup>46</sup> anstellten, und bei denen sie gefärbte Lösungen unter stärkstem Druck in die Brustorta nach vorheriger Abklemmung der Bauchorta einspritzten, warum die gefärbten Lösungen bei diesen Versuchen nur bis an eine Demarkationslinie oberhalb des Lendenmarkes vordrangen. Wenn die Anastomosen ausreichend gewesen wären, hätten die Lösungen auch das Lendenmark durchspülen müssen. Bei dieser problematischen Sachlage können wir alle Erklärungsversuche zunächst nur auf der allerdings sicheren Tatsache aufbauen, daß eine genügend langdauernde Abklemmung der Bauchorta beim Kaninchen in jedem Falle zu einem Funktionsausfall der Vorderhornzellen führt. Die beobachtete Höhe der Blutdrucksteigerung nach Aortenabklemmung (vgl. Abb. 2) spricht auch dafür, daß Anastomosen keine entscheidende Bedeutung für die Dauer der maximalen Funktionszeit haben. Warum eine Aufhebung der Wirkung einer Ischämie auf die graue Substanz des Vorderhorns — wenigstens unter normalen Bedingungen — funktionell sehr schwer ist, obwohl besonders günstige morphologische Voraussetzungen in der Blutversorgung vorhanden zu sein scheinen, muß zunächst dahingestellt bleiben. Möglicherweise liegen beim Kaninchen besondere anatomische Verhältnisse in der Gefäßversorgung des Rückenmarkes vor. Es wird nämlich von verschiedenen Autoren berichtet, daß das Kaninchen auch hinsichtlich der Blutversorgung des Gehirns eine Ausnahme bildet; denn es sei — abgesehen vom Kaninchen — bei den meisten Versuchstieren sehr schwierig, die Wiederbelebungszeit durch Unterbrechung der Gehirndurchblutung zu bestimmen (die Wiederbelebungszeit ist die Zeit, während welcher das Gehirn bzw. bestimmte Zentren von der Blutzufuhr abgeschnitten werden können, ohne irreparabel geschädigt zu werden). Beim Hund genügt z. B. die Arteria spinalis, um ihn — wenn auch mit Ausfallserscheinungen — dauernd am Leben zu erhalten<sup>48–51</sup>. Beim Kaninchen kann — möglicherweise trotz bestehender Anastomosen — leichter eine Schädigung sowohl des Gehirns als des Rückenmarkes herbeigeführt werden.



## Zusammenfassung

Nach Unterbindung der Aorta wird ein Schwund des Quadricepseigenreflexes beobachtet, der durch Funktionsausfall der Vorderhornganglienzellen zustandekommt, nach Freigabe der Blutzufuhr aber wieder rückgängig gemacht werden kann. Aus dem Verhalten des fortlaufend verzeichneten Quadricepseigenreflexes am Kaninchen können bei zeitlich begrenzter Aortenabklemmung (*A*) zwei Zeitwerte, die für die Funktions- und Erholungsfähigkeit der Ganglienzelle charakteristisch sind (vgl. I. Mitteilung in dieser Zeitschrift), bestimmt werden: a) die maximale Funktionszeit *F<sub>m</sub>*, die vom Beginn der Abklemmung bis zum endgültigen Verschwinden des Reflexes verstreicht, und b) die auf diese Periode folgende Schwundzeit *S<sub>Fm</sub>*, die von der gleichzeitig mit dem Reflexschwund gesetzten Öffnung der Aorta bis zur ersten Wiederkehr des Reflexes gemessen wird.

Adrenalin beeinflusst diese Zeitwerte in folgender Weise:

1. Die maximale Funktionszeit *F<sub>m</sub>* steigt nach Adrenalinalgabe gegenüber der Norm an (Abb. 1). Diese Wirkung ist von der gleichzeitig in der Carotis bestehenden Blutdruckhöhe unabhängig (Abb. 2). Auch kann der Einfluß übergeordneter Zentren beim Zustandekommen dieses Effektes ausgeschlossen werden (Abb. 3). Die *F<sub>m</sub>*-verlängernde Wirkung des Adrenalins ist besonders ausgeprägt an der ermüdeten Ganglienzelle zu finden (Abb. 4), und zwar steigt sie mit der Dosis des zugeführten Adrenalins an (Abb. 5).

2. Die Schwundzeit *S<sub>Fm</sub>* (für *A* = *F<sub>m</sub>*), d. h. die Erholungsphase nach Ablauf der maximalen Funktionszeit, ist nach Adrenalin verkürzt.

Auf Grund der genannten Wirkungen des Adrenalins kann auf eine vegetative Beeinflussbarkeit der Ganglienzellen des Rückenmarkes geschlossen werden. Und zwar dürfte die *F<sub>m</sub>*-Verlängerung vornehmlich auf stoffwechsel-, die *S<sub>Fm</sub>*-Verkürzung auf kreislaufphysiologische Momente zurückzuführen sein.

Es wurde ferner festgestellt, daß die durchschnittlichen maximalen Funktionszeiten der Vorderhornganglienzellen des Rückenmarkes sehr viel länger sind als diejenigen, die bei analogen Ischämieversuchen an Ganglienzellen der Hirnrinde gefunden wurden.

Auf die Möglichkeit besonderer morphologischer und funktioneller Verhältnisse in der Blutversorgung der Rückenmarksganglienzellen des Kaninchens für das Zustandekommen des Lähmungseffektes im Ischämieversuch wird hingewiesen.

## Schrifttum

- 1 Blasius, W., Z. Biol. **103**, 209—252 (1950) (I. Mitteilung) — 2 Hunt, Amer. J. Physiol. **5**, VII (1901) — 3 Elliot, J. Physiol. **32**, 401 (1905); **44**, 374 (1912); **46**, 285 (1913) — 4 Storm van Leeuwen u. Le Heux, Pflügers Arch. **177**, 250 (1919) — 5 Lyon, Murray, Amer. J. Physiol. **21**, 229 (1923) — 6 Willkie, J. Pharmacol. (Am.) **34**, 1 (1928) — 7 Rosenblueth, Amer. J. Physiol. **109**, 209 (1932) — 8 Molinelli, Tesis. Buenos Aires 1926 — 9 Ruiz-Gijon, J., Arch. exper. Path. **201**, 305 (1943) — 10 Oliver u. Schaefer, J. Physiol. **17**, IX (1895) — 11 Cyon, Pflügers Arch. **70**, 126 (1898) — 12 Verworn, M., Arch. Physiol. **1903**, 65 — 13 v. d. Velden, R., Naunyn-Schmiedebergs Arch. **55**, 223 (1906) — 14 Hering, H. E., Münch. med. Wschr. **1925**, 339; Wien. Arch. inn. Med. **10**, 497 (1925); Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr. 28 — 15 Gerhardt, Arch. exper. Path. **44**, 161 (1906) — 16 Volhard, E., J. of Physiol. **69**, XXXIX (1930) — 17 Lannoy, C. r. Soc. Biol. **88**, 848 (1923) — 18 Trendelenburg, P., Die Hormone. Bd. I. Berlin 1929 — 19 Opitz, E. u. M. Schneider, Erg. Physiol. **46**, 126—260 (1950) — 20 Opitz E. u. W. Thorn, Pflügers Arch. **251**, 369 (1949) — 21 Hiestand, W. A., R. D. Tschirgi and H. R. Miller, Amer. J. Physiol. **142**, 153 (1944) — 22 Himwich u. a. (1941, 1942) (zit. nach Opitz u. Schneider<sup>19</sup> S. 198) — 23 Blasius, W. u. E. Bauereisen, Luftfahrtmed. **6**, 67 (1942) — 24 Hunkel, D., Nähr- und Spülfunktion des Blutes, geprüft an der Lähmungs- und Wiederbelebungszeit beim Frosch. Diss. Köln, erscheint in Pflügers Arch. 1951 (nach Opitz u. Schneider<sup>19</sup>) — 25 Lorenzen, U. C. u. W. O. Schümann, Lähmungs- und Erho-

lungszeiten des Kaninchengehirns, abhängig vom Hämoglobingehalt des Blutes. Diss. Kiel. Erscheint in Pflügers Arch. 1950 (zit. nach Opitz u. Schneider<sup>19</sup> S. 206) — 26 Hiestand, W. A. and I. W. Nelson, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **59**, 258 (1945) — 27 Gänshirt, H. u. G. Severin, Die Beeinflussung der thorakalen Schnappatmung der Ratte durch Adrenalin und Glukose. Erscheint in Pflügers Arch. (zit. nach Opitz u. Schneider<sup>19</sup> S. 181) — 28 Hiestand and Nelson, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **60**, 241 (1946) — 29 Bomskov, Ch., Methodik d. Hormonforschung, Leipzig 1937, Bd. 1, S. 576 — 30 Dessy and Grandis, Arch. ital. de biol. **41**, 225 (1904) — 31 Pannella, Arch. ital. de biol. **48**, 430 (1907) — 32 Guglielmetti, C. r. Soc. Biol. **87**, 692 (1922) — 33 Maibach, Ch., Z. Biol. **88**, 207 (1928) — 34 Gruber, Amer. J. Physiol. **61**, 475 (1922) — 35 Brown, G. L., E. Bülbring u. B. D. Burns, J. Physiol. **106**, 15 P (1947) — 36 Rein, H., Einführung i. d. Physiologie des Menschen. 7. Aufl. Berlin 1943 — 37 Rosemann, E., C. W. Goodwin and W. S. McCulloch, J. Neurophysiol. **9**, 33 (1946) — 38 Davies, P. W. and F. Brink, Rev. Sci. Instruments **13**, 524 (1942) — 39 Martin u. Arminstead, Amer. J. Physiol. **62**, 488 (1922) — 40 Sugar, O. and R. W. Gerard, J. Neurophysiol. **1**, 558 (1938) — 41 Harrevel, A. van, Amer. J. Physiol. **133**, 572 (1941); **141**, 97 (1944) — 42 Tschirgi, R. D., R. W. Gerard, H. Jenerik, L. L. Boyarsky, J. Z. Hearon, Fed. Proc. **8**, 166 (1949) — 43 Noell, W., Arch. Psychiatr. u. Z. Neur. **180**, 687 (1948) — 44 Clara, M., Das Nervensystem des Menschen. Leipzig 1942 S. 677 — 45 Ehrlich u. Brieger, Z. klin. Med. **7**, 155 (1884) — 46 Singer, J., Sitzber. d. Kaiserl. Akad. d. Wiss. (Math. naturwiss. Klasse) **96** (III. Abt.) 136 (1887) — 47 Schiffer, J., Zbl. med. Wiss. **7**, 579—581 u. 593—597 (1869) — 48 Hill, L. and F. W. Mott, Proc. physiol. Soc. London **34**, (1906) — 49 Dennis, C. and H. Kabat, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **40**, 559 (1939) — 50 Gildea and Cobb, Amer. Arch. Neur. **23**, 876 (1930) — 51 Becker, H., Dt. Z. f. Nervenheilk. **161**, 407 (1949)

*Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität München*

*Direktor: Prof. Dr. A. Hahn*

## **Über Fruchtinjectionen**

### **2. Mitteilung**

*Von Helmut Niemer und Walther Zimmermann*

Mit 1 Abbildung und 5 Tabellen

Eingegangen am 18. Dezember 1950

Wir haben in einer ersten Mitteilung über die Beeinflussung der Reifungsdauer und des Wachstums grüner Tomaten berichtet (Niemer und Zimmermann). Die folgenden Untersuchungen beziehen sich auf die Wirkung des Stoffwechsels unter dem Einfluß der bereits genannten Injectionsstoffe.

**Versuchsmethodik:** Es wurden, wie bei Stoffwechselversuchen mit kleinen Tieren üblich, Exsiccatoren verwendet, die mit Sauerstoff gefüllt sind. Zur Kohlensäurebindung wird in den Exsiccator eine vorher bestimmte Barytlauge eingebracht. Auf einen in dem Exsiccator befindlichen Einsatz werden die Früchte gelegt. An das Bariumhydroxyd bindet sich innerhalb von 24 Stunden die veratmete Menge Kohlensäure und kann durch Zurücktitrieren bestimmt werden. Die Tomaten werden unter gleichen Bedingungen wie die Kontrollen im Dunkeln aufbewahrt. Es ist darauf zu achten, daß vor allem auch gleiche Temperaturbedingungen herrschen.

Zunächst konnten wir uns überzeugen, daß Tomaten, die sich in ungefähr gleichem Reifungszustand befinden, gleichmäßig atmen. Dabei zeigte sich, daß die Atmungsintensität der abgenommenen Tomaten sich größenordnungsmäßig gleich verhält mit dem am Stamme reifenden, wie an einigen Versuchen eindeutig festgestellt werden konnte.

Wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, verläuft die Atmung der beiden Vergleichsfrüchte während neun Tagen praktisch parallel. Die Schwankungen der Atmungsgröße in der untersuchten Zeit sind dadurch zu erklären, daß die Umgebungstemperatur nicht immer dieselbe war. Es ist bekannt, daß eine Abhängigkeit der Atmungsgröße zu der Temperatur der Umgebung besteht. Damit lassen sich auch die verschiedenartigen Höhen der Atmungskurven erklären.

Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß Singh und Mathur nach Wundsetzung bei Tomaten eine erhebliche Steigerung der Atmungsintensität fan-



den. Es wäre also auch mit der von uns angewandten Versuchsanordnung denkbar, daß diese Injektionen im Sinne eines Verwundungsreizes aufgefaßt werden könnte. An sich ist die Verwundung, die durch einen Nadel-

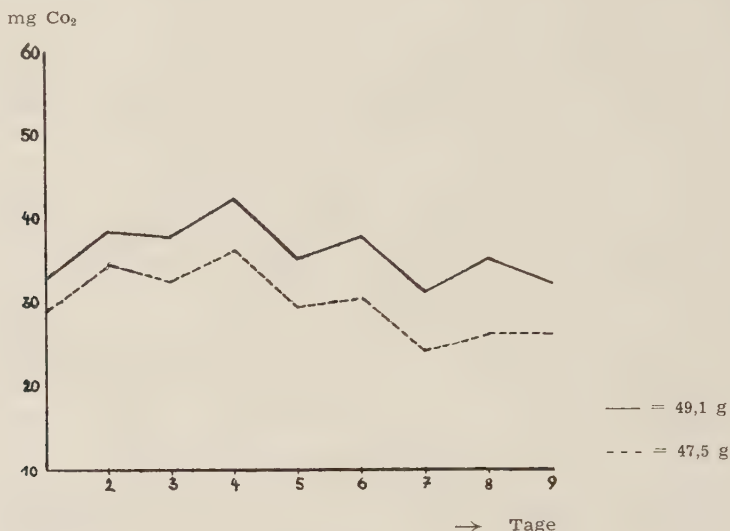


Abb. 1. Normale Atmungskurve von 2 Tomaten in Sauerstoff.

stich hervorgerufen wird, eine sehr geringfügige, so daß man wohl kaum durch einen solchen Eingriff eine beträchtliche Atmungssteigerung erwarten kann. Wir haben, um dies zu erhärten, eine Reihe von Versuchen angestellt,

Tabelle 1

**Atmungsgröße nach Wasserinjektionen**  
in mg CO<sub>2</sub>

Tage	Versuch V <sub>1</sub>	Versuch V <sub>2</sub>	Kontrolle
1	18,5	13,2	38,5
2	19,3 +	15,1	37,2
3	22,2	17,5 +	42,5
4	12,4	19,0	35,0
5	11,5	13,2	37,5
6	13,1	15,4	31,2
7	—	—	35,0
8	—	—	32,1

+ = jeweils am Vortage 1 ccm Wasser injic.

die uns darüber Aufklärung bringen sollten. Gleichzeitig wurde an den Versuchen der folgenden Tabelle 1 bewiesen, daß weder der Stich selbst, noch Wasserinjektionen einen Reiz auf die Atmungsintensität ausüben können.

Außer den in der 1. Mittlg. erwähnten Thyroxineffekten, wie Wachstumshemmung und Reifebeschleunigung war es interessant zu erfahren, wie sich der Stoffwechsel, bzw. die Atmung zu einer solchen Injection verhalten.

Tabelle 2

**Atmungsgröße nach Thyroxin-Injectionen**  
in mg CO<sub>2</sub>

Tage	Versuch II	Versuch IX	Vers. XIII
1	39,5	40,4	37,2
2	34,9	32,2	31,9
3	29,5	43,4	71,0 +
4	49,3 +	27,7	40,6
5	40,3	34,6	32,5
6	35,2	24,3	30,0
7	36,6	20,7	—
8	33,2	21,2	—
9	38,9	19,5	—
10	—	58,8 +	—

+ = jeweils am Vortage 1 mg Thyroxin injic.

Deshalb wurden mit der oben angegebenen Methodik die Atmungsausschläge nach der Injection studiert. In den folgenden, wahllos ausgesuchten Versuchen, belief sich so die Intensitätssteigerung der Atmung auf mindestens 60 bis meist über 100 %.

Tabelle 3

**Atmungsgrößen nach Glykokoll-Kontrollen**  
in mg CO<sub>2</sub>

Tage	Tomate 1 90 gr	Tomate 2 80 gr	Tomate 3 78 gr
1	18,5	28,6	27,8
2	20,7	23,5	11,7
3	15,9	15,2	12,8
4	60,3 +	21,3 ++	16,9
5	47,5	25,2	14,9
6	38,8	—	—

+ = jeweils am Vortage 1 mg Thyroxin inj.

++ = jeweils am Vortage 1 ccm äquimolekularer Mengen von Glykokoll-Lösung inj.

Tomate 3 = unbehandelte Kontrolle.

Man sieht die deutliche Steigerung der Atmung an den drei Versuchen durch die Injection von je 1 mg (1 ccm-Lösung) Thyroxin am Vortage des Ausschlages. Diese Ergebnisse sind dadurch wahrscheinlich gemacht, daß auch Schwabe durch Einlegung von Wasserpflanzen in Tyrosin-haltige Lösungen eine Atmungssteigerung von 280 % erreichte. Es lag die Annahme nahe, daß

das natürlich vorkommende Jod in der Pflanze mit Tyrosin in eine Thyroxin-ähnliche Verbindung eingeht. Wir haben, wie hier nicht beschrieben ist, mit KJ auch Versuche angestellt, die ebenfalls eine deutliche Atmungssteigerung hervorzurufen scheinen, doch gilt auch hier, was wir bereits über die Toxizität von KJ gesagt haben (vgl. 1. Mittlg.).

Tabelle 4

**Atmungsgrößen mit Glykokoll-Kontrollen**in mg CO<sub>2</sub>

Tage	Tomate 1 112,7 g	Tomate 2 102,0 g	Tomate 3 137 g	Tomate 4 102,5 g
1	16,2	21,1	18,0	35,8
2	31,9	26,6	33,0	51,0
3	28,8	38,5	49,1	55,0
4	70,6 +	42,4	52,2 ++	53,4 ++
5	54,8	30,1	47,1	52,1

+ = jeweils am Vortage 1 mgr. Thyroxin inj.

++ = jeweils am Vortage 1 ccm äquimolekularer Mengen von Glykokoll-Lösungen inj.

Tomate 2 = unbehandelte Kontrolle.

Es kam auch hin und wieder vor, daß Thyroxin-Injektionen ohne Effekt blieben. Dabei haben wir festgestellt, daß bei etwas zur Verholzung neigenden Früchten die Injectionsflüssigkeit schlecht diffundieren kann und ein vielleicht noch später eintretender Effekt außerhalb der Beobachtungszeit

Tabelle 5

**Osmotische Druckverhältnisse von Fruchtsaft und Injectionsflüssigkeiten**

Untersuchte Flüssigkeiten	Depress.	Osm. Druck
Tomatensaft (grün)	—0,61°	7,32 at
Tomatensaft (rot)	—0,60°	7,2 at
Glykokoll Inj.-Lösung	—0,01°	0,12 at
Alanin „ „	—0,01°	0,12 at
Thyroxin „ „ (Amp.)	—0,49°	5,88 at

Die angewandte Thyroxin-Injectionsflüssigkeit (Ampulle von Fa. „La Roche“ zu 1 ccm) geringe Mengen von Kochsalz enthält.

lag. Schneidet man derartige Früchte auseinander, so erkennt man deutlich, daß die Injection nicht den Saftraum, sondern den Markkegel der Frucht getroffen hat.

Die Frage, ob es sich bei der Thyroxinwirkung um einen unspezifischen Reiz handelt, wurde mit Injektionen von anderen Aminosäuren zu klären versucht. Es zeigte sich, daß nach Injection von äquimolekularen Lösungen von Glykokoll keine Anregung des Stoffwechsels verursacht wurde, wie auch aus den Tabellen 3 u. 4 zu ersehen ist.



Aus der Tabelle 3 u. 4 ist zu entnehmen, daß Glykokoll ohne Einfluß auf die Atmungsgröße ist und sich praktisch indifferent verhält. Jedoch ist nicht auszuschließen, daß mit anderen Stoffen, die von uns noch nicht untersucht wurden, dem Thyroxin ähnliche Atmungswirkungen hervorzurufen sind.

Es bleibt noch die Frage zu klären, ob allein durch Änderung des osmotischen Druckes die Stoffwechsel-steigernden Effekte erzielt werden können. Wie bereits aus Tab. 1 hervorgeht, ist eine derartige Wirkung durch Injektionen, die einen geringeren osmotischen Druck als der, den Tomatenzellsaft selbst besitzt, nicht festzustellen. Alle von uns verwendeten Substanzen haben aber in Lösung einen geringeren osmotischen Druck, als der von Tomatenzellsaft.

Hiermit ist bewiesen, daß die von uns beobachtete Atmungssteigerung nicht die Folge eines Reizes durch Anwendung hypertotonischer Lösungen sein kann.

Beide, in dieser Zeitschrift veröffentlichte Arbeiten über „Fruchtinjectionen“ wurden in großzügiger Weise finanziell durch die Gesellschaft der Freunde und Förderer der Universität München unterstützt. Wir erlauben uns hierfür an dieser Stelle unseren ergebensten Dank auszusprechen.

#### *Zusammenfassung*

Die vorliegende Arbeit enthält Beispiele dafür, daß Thyroxin-Injektionen eine Atmungssteigerung bei unreifen Tomatenfrüchten verursachen können, die nicht erklärbar sind durch eine unspezifische Reizwirkung (Glykokoll-Injektionen waren negativ). Der osmotische Druck der verwendeten Injectionsflüssigkeiten liegt unterhalb des Zellsaftdruckes.

#### **Schrifttum**

Nierner u. Zimmermann, Z. Biol. **103**, 3 S. 266 (1950) — Singh u. Mathur, Chem. Zbl. II, 2951 (1938) — Schwabe, Protoplasma **16**, 397 (1932)

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Mainz*

## **Magentemperatur und Säureproduktion**

Mit 10 Abbildungen

*Von Walter Kreienberg und Waldemar Thomas*

Eingegangen am 26. Dezember 1950

### *Einleitung*

Man unterscheidet bei thermoregulatorischen Betrachtungen an Warmblütern gern zwischen dem Körperinneren als „Kern“ und der Haut als umgebender „Schale“. Durch die wechselnde Wärmedurchlässigkeit der Schale (Burton u. Bazett<sup>1</sup>, Winslow<sup>2</sup>, Murlin<sup>3</sup>, Aschoff<sup>4</sup>), die im wesentlichen Durchblutungsänderungen (Büttner<sup>5</sup>) zuzuschreiben ist, kann die Kerntemperatur relativ konstant gehalten werden. Dabei wirkt die Schale einmal als „Kühler“, indem sie bei erhöhter Produktion von Wärme im Kern, für deren vermehrte Ableitung sorgt, zum andern als „Wärmepuffer“, indem sie bei absinkender Außentemperatur durch Verminderung der Wärmeleitung die Wärme zurückhält. Hauttemperatur und Hautdurchblutung sind somit wichtige Größen der Temperaturregulierung überhaupt, und mit ihrer Messung unter verschiedenen Bedingungen haben sich daher bereits sehr zahlreiche Untersuchungen befaßt.

Anders ist das mit der Temperatur des Körperinnern, d. i. des Kerns, von der man immer wieder nur angegeben findet, daß sie unter physiologischen Bedingungen angenähert konstant ist. Was den Magen angeht, so rechnet man ihn allgemein dem Kern zu. Bedenkt man jedoch, daß der Magen als Hohlorgan ebenso wie der Darm und wie die abführenden Harnwege Stoffe umschließt, die im Körperinnern nicht vorkommen, also gewissermaßen wie die Haut an die „Außenwelt“ grenzt, so kann man vermuten, daß auch im Magen unter normalen Bedingungen Temperaturänderungen auftreten, wie wir sie von der oberflächlichen Haut, also der Schale her kennen. Dazu kommt, daß die Einführung von Stoffen verschiedener Temperatur in den Magen eine Temperaturänderung auslöst und eine Wiedereinregulierung erforderlich macht. Ob nun bei solchen Verschiebungen der Magentemperatur auch die Säurewerte sich ändern, ist nicht sicher. Wir haben uns deshalb die Aufgabe gestellt, durch Beobachtungen der Magentemperatur und der

Säurewerte unter verschiedenen Bedingungen zur Klärung folgender Fragen beizutragen:

1. Wieweit kann die Magentemperatur durch Einführung verschieden temperierter Lösungen verändert werden und wie lange dauert die Wiedereinregulierung?
2. Läßt sich diese Wiedereinregulierung reflektorisch durch thermische Reize auf entsprechende Hautsegmente beeinflussen?
3. Ändern sich mit der Magentemperatur auch die Säurewerte?
4. Welchen Einfluß haben vasomotorisch stark wirksame Stoffe auf die Magentemperatur und Säurewerte?

### Versuchsverfahren

Die Versuche wurden teils am Menschen, teils an Hunden und Meerschweinchen durchgeführt. Die Tierversuche waren dadurch wesentlich erschwert, da sie nur in leichter Urethan- bzw. Pernoktonnarkose möglich waren, sodaß wiederholt infolge Störung der Wärmeregulation keine exakten Ergebnisse erzielt werden konnten. Als Versuchspersonen (Vpn.) standen uns die Mitarbeiter des Physiologischen Instituts, sowie Studenten und Studentinnen der Universität Mainz zur Verfügung. Den Vpn. wurden nach 8 Stunden völliger Nüchternheit durch den Mund bzw. die Nase zwei Duodenalsonden in den Magen eingeführt, von denen die eine zur Absaugung von Magensaft bzw. zur Einbringung von Flüssigkeiten diente, während in der anderen die Meßlötstelle eines Thermo-Elementes untergebracht war. Die Vergleichslötstelle befand sich in einer Thermosflasche mit schmelzendem Eis. Die auftretenden Thermoströme wurden einem hochempfindlichen Spiegelgalvanometer zugeleitet, dessen Lichtzeiger so gewählt war, daß noch Temperaturänderungen von  $1/100^{\circ}$  Celsius genau abgelesen werden konnten. Die Lage der Sonden im Magen wurde röntgenologisch kontrolliert. Die Messung der Rektaltemperatur erfolgte mit einer zweiten Thermoanordnung gleicher Art und Empfindlichkeit, deren Meßlötstelle in dem Kopfteil einer Hartgummikanüle fixiert war. Diese wurde etwa 10 cm tief ins Rektum vorgeschoben.

Die Vpn. lagen während der Versuche auf einem Ruhebett. Da beim Schlucken der Duodenalsonde meist Würgereflexe auftraten, die zu störenden Temperaturschwankungen führten, wurden die Messungen stets erst eine Stunde nach dem Einlegen der Sonde begonnen. Während der Versuche wurde in Abständen von 20 Minuten Magensaft abgesaugt und sofort auf freie Salzsäure, sowie auf Gesamtsäure untersucht.

Die Raumtemperatur wurde während der Versuche zwischen  $24^{\circ}$  und  $26^{\circ}$  gehalten.

### Ergebnisse

#### I. Magentemperatur

In guter Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (Hepburn<sup>6</sup>, Gershorn-Cohen<sup>7</sup>, Batinkov<sup>8</sup>) fanden wir beim Menschen Magentemperaturen um  $37^{\circ}$ . Bei Hunden und Meerschweinchen in leichter Narkose ergaben sich meist etwas niedrigere Werte, auch wiesen diese Schwankungen auf, die wir der wechselnden Narkosetiefe zuschreiben möchten. Hinsichtlich der Beziehung zwischen Narkosetiefe und Magentemperatur ließ sich feststellen daß einer Vertiefung der Narkose ein Absinken der Temperatur parallel ging. Allerdings schien auch die Dauer der Narkose von nicht ge-



ringer Bedeutung zu sein in dem Sinne, daß mit zunehmender Dauer der Narkose die Temperatur langsam immer weiter absank (*Thauer*<sup>9</sup>). Die Magentemperatur zeigte also während der Narkose die gleichen Veränderungen wie die Rektaltemperatur, die ebenfalls absank, und entgegengesetzte Veränderungen wie die Hauttemperatur, die meist etwas anstieg. Demnach wird man den Magen nach seinem Verhalten in der Narkose zum Kern rechnen müssen, dessen Temperatur absank, weil infolge gesteigerter Hautdurchblutung mehr Wärme nach außen abgegeben wird. Verglichen mit der Temperatur der Mundhöhle fanden wir die des Magens stets höher. Dagegen lag sie meist unter der Rektaltemperatur, nicht selten aber auch ein wenig darüber. Die Angaben von *Hepburn*<sup>6</sup> und *Foged*<sup>10</sup>, daß die Magentemperatur stets niedriger sei als die Rektaltemperatur, können wir somit nicht bestätigen.

Die Magentemperatur zeigte innerhalb 24 Stunden unter Grundumsatzbedingungen nur geringe Schwankungen mit nur  $\pm \frac{2}{10}^{\circ}$  um ihren Mittelwert. Stärkere Schwankungen der Magentemperatur fanden sich jedoch immer dann, wenn durch Klirren mit Tellern oder Unterhaltung über Essen psychische Reflexe ausgelöst wurden. Die Änderungen der Magentemperatur waren jedoch nie gleichmäßig. Es wurden ebenso oft Temperaturanstiege wie -senkungen beobachtet. Auf die Säurewerte hatten solche psychische Reflexe keinen wesentlichen Einfluß, wohingegen die Sekretionsmenge stets zunahm.

## II. Abkühlung und Erwärmung

Versucht man durch Trinkenlassen heißer und kalter Flüssigkeiten wesentliche Änderungen der Magentemperatur herbeizuführen, so ergeben sich folgende Schwierigkeiten: Kleinere Mengen kalter und warmer Flüssigkeit werden auf dem Wege zum Magen so weitgehend „temperiert“, daß eine merkliche Abkühlung oder Erwärmung des Magens ausbleibt. Das gilt für Flüssigkeitsmengen bis zu 100 ccm für den Temperaturbereich zwischen 20° und 40°. Deutliche Änderung der Magentemperatur um mehrere Temperaturgrade lassen sich nur durch die Zufuhr größerer Mengen sehr kalter bzw. sehr heißer Flüssigkeit erzielen. Man muß schon, wie es *Hepburn*<sup>6</sup> sowie *Gershorn-Cohen*<sup>7</sup> getan haben, 200—300 ccm Eiswasser bzw. Wasser von 60° trinken lassen, um die Magentemperatur um 8—10° zu senken, bzw. zu erhöhen. Dabei treten aber stets starke Würg- und Brechreflexe auf, die die Magentemperatur von sich aus so weitgehend beeinflussen, daß sich die Versuchsergebnisse nicht verwerten lassen. In der Annahme, daß die Auslösung der Würg- und Brechreflexe weniger vom Magen selbst als von der Schleimhaut des unteren Oesophagus bzw. des Mageneingangs erfolgte, führten wir die kalten und warmen Getränke durch die Magensonde zu. Dabei erwies es sich allerdings, daß bei Verwendung sehr kalter und sehr heißer Flüssigkeiten die obigen Reflexe ebenfalls auftraten, somit also auch von der Magenschleimhaut ausgelöst werden können. Da aber für den Sondenweg bereits Flüssigkeitsmengen von 50 ccm von 20° bzw. 40° genügten, um die Magentemperatur um jeweils mehrere Grade zu verändern, so wurde dieses Ver-

fahren in allen Versuchen zur Anwendung gebracht. Nach einem solchen Kaltreiz sank die Magentemperatur beim Menschen innerhalb weniger Minuten um  $7^{\circ}$ — $8^{\circ}$  ab (vgl. Abb. 1). Beim narkotisierten Tier verlief dieser Temperaturabfall etwas schneller, denn hier fanden wir bereits nach 1 min eine Temperatursenkung von  $6^{\circ}$ — $7^{\circ}$  (vgl. Abb. 2). Der Wiederanstieg der Temperatur erfolgte stets in der gleichen Weise, nämlich zuerst sehr schnell und dann immer langsamer und dauerte insgesamt meist 20—25 min. Aus dem Kurvenverlauf gewinnt man den Eindruck, als ob die Wiedererwär-

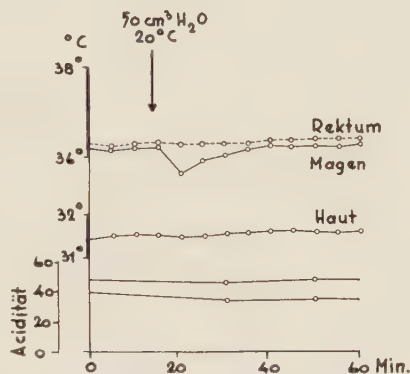
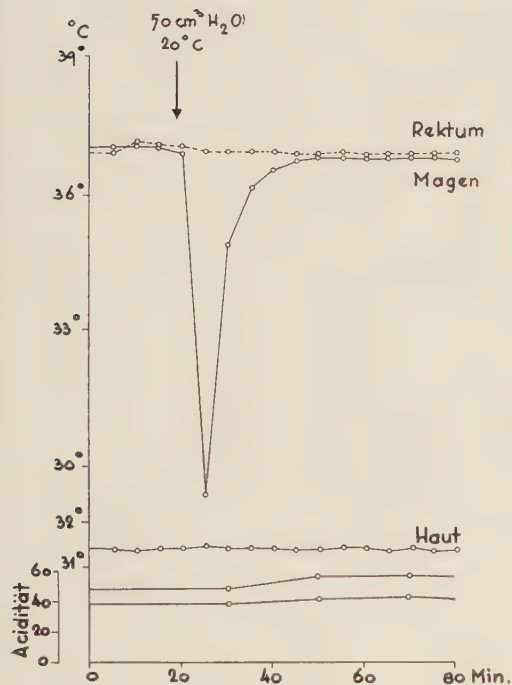


Abb. 1 a. Änderungen der Magen- und Hauttemperatur sowie der Säurewerte beim Menschen nach Gabe von kaltem Wasser ( $50 \text{ ccm } 20^{\circ} \text{ C}$ ) durch die Sonde.

Abb. 1 b. Änderungen der Magen- und Hauttemperatur sowie der Säurewerte beim Menschen nach Gabe von kaltem Wasser ( $50 \text{ ccm } 20^{\circ} \text{ C}$ ).

mung in zwei Schüben verlief. Dabei bringt der erste die Magentemperatur in einigen Minuten bis auf  $1^{\circ}$ — $2^{\circ}$  an den Ausgangswert heran, der dann in einem zweiten sehr langsamen Schub von 15—20 min Dauer erreicht wird. Im Magen fanden wir demnach auf kurzdauernde Kaltreize die gleichen Temperaturänderungen wie an der äußeren Haut (vgl. Abb. 3). Auch hier erfolgte nach einem steilen Temperaturabfall sofort die Wiedererwärmung. Diese verlief zuerst sehr schnell, dann wesentlich langsamer. Zwischen diesen beiden Schüben lag meist eine deutliche Stufe, die häufig sogar als vorübergehende Temperatursenkung imponierte. Der Wiederanstieg

überschritt dann meist die Ausgangswerte, so daß man an der Haut nach örtlich begrenzter Abkühlung häufig eine Erwärmung über längere Zeit fand. Örtlich begrenzte Kaltreize von kurzer Dauer führten also an der Haut nur zum Teil zu den gleichen Temperaturveränderungen wie solche von längerer Dauer, über deren Wirkung wir durch umfangreiche Untersuchungen von *Lewis*<sup>12</sup>, *Siegmund*<sup>13</sup>, *Aschoff*<sup>14</sup>, *Hensel*<sup>15</sup>, *Kramer* und *Schulze*<sup>16</sup> gut unterrichtet sind. Hier wie dort führte der Kältereiz zunächst zu einer Vasokonstriktion der Hautgefäße. Diese erfolgte durchwegs mit

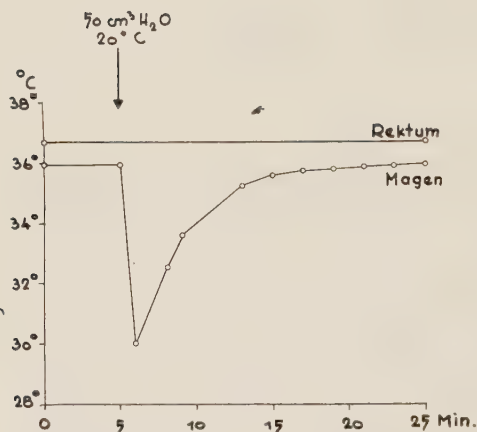


Abb. 2. Änderungen der Magentemperatur beim Hund nach Zufuhr von kaltem Wasser durch die Magensonde (50 ccm 20° C).

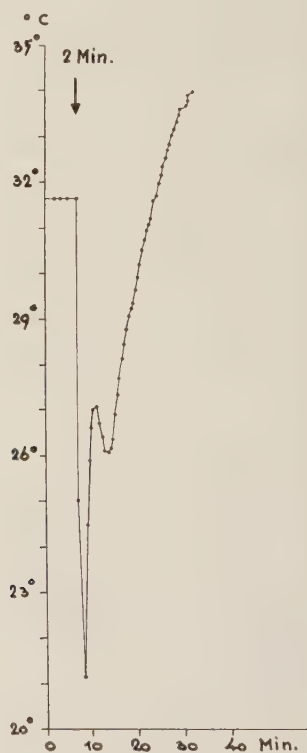


Abb. 3. Änderungen der Hauttemperatur nach kurz-dauernder Abkühlung.

einer Latenz von 1—2 min, sodaß sie kurzdauernde Kaltreize überdauerte. Die Vasokonstriktion mit entsprechender Temperatursenkung kam also erst während der Wiedererwärmung zur Auswirkung. Sie verursachte den oben beschriebenen Kurvenknick und bewirkte, daß die bis dahin sehr schnell erfolgende Wiedererwärmung nun wesentlich langsamer vor sich ging. Mit Lösung der Vasokonstriktion erfolgte eine Vasodilation, als deren Folge eine Hauterwärmung nach beendetem Abkühlungsversuch eintrat (vgl. Abb. 3). Nachdem auch im Magen nach kurzdauernder Abkühlung im wesentlichen die gleichen Temperaturveränderungen auftraten wie an der äußeren Haut,



wird man annehmen dürfen, daß auch dort ähnliche Gefäßreaktionen mit ablaufen:

Der Kaltreiz führte zu einer Konstriktion der Magengefäße. Die Einführung des kalten Wassers bewirkt einmal eine Abkühlung der Magentemperatur, zum andern löst sie eine Konstriktion der Magengefäße aus. Letztere fällt nun infolge ihrer langen Latenz bei kurzdauernder Abkühlung wie in unseren Versuchen in die Wiedererwärmungsphase und kommt in einer deutlichen Abflachung ihrer Kurve zum Ausdruck. Das Fehlen einer nachfolgenden Steigerung der Magentemperatur über den Ausgangswert spricht nicht unbedingt gegen die Möglichkeit, daß auch im Magen wie an der Haut auf Vasokonstriktion eine Vasodilatation folgt, denn die Ausgangstemperatur im Magen liegt ja nahezu im Bereich der Bluttemperatur, sodaß eine wesentliche Erhöhung derselben nicht möglich sein dürfte. Versuche, Kaltreize über längere Dauer zur Anwendung zu bringen, scheiterten. Kalte Flüssigkeiten in kleiner Menge passierten nämlich den Magen sofort, wäh-

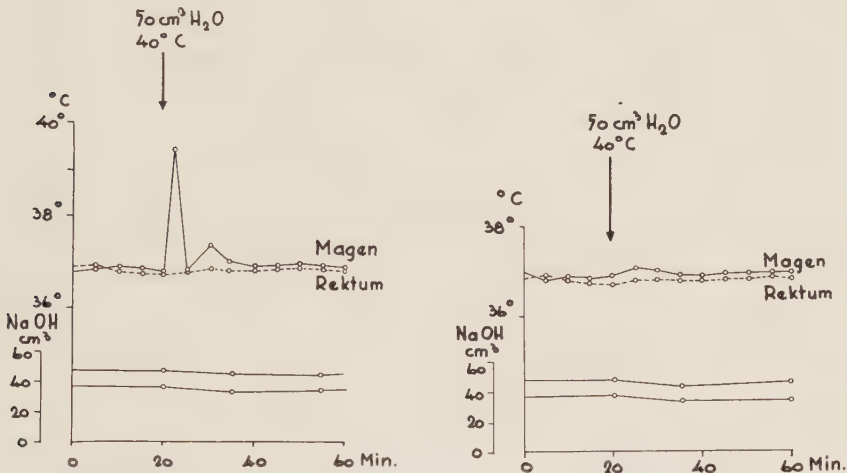


Abb. 4 a. Änderungen der Magentemperatur und der Säurewerte nach Gabe von warmem Wasser (50 ccm 40° C) durch die Sonde.

Abb. 4 b. Änderungen der Magentemperatur und der Säurewerte nach Gabe von warmem Wasser (50 ccm 40° C).

rend größere Flüssigkeitsmengen sowohl bei schneller Zufuhr als bei langsamem Durchfluß zu störenden Brechreflexen führten. Letztere traten auch dann auf, wenn wir, wie es *Hepburn* und Mitarb.<sup>6</sup> getan haben, kalte Eiscreme, die eine längere Verweildauer im Magen hat, verwendeten. Auch in Tierversuchen ließen sich diese Schwierigkeiten nicht beheben, sodaß wir von der Prüfung langdauernder Abkühlung des Magens absehen mußten. Nach Warmreizen — 50 ccm Wasser von 40° durch die Sonde gegeben — stieg die Magentemperatur durchwegs innerhalb weniger Minuten um 2½°—3° an und fiel dann sofort wieder zu den Ausgangswerten ab (vgl.

Abb. 4). Der Temperaturanstieg dauerte meist 2—3 min, der Temperaturabfall 3—4 min, sodaß im Kurvenverlauf stets nur eine kurzdauernde Erwärmungszacke zur Beobachtung kam. Dieser folgte fast immer ein nochmaliger Temperaturanstieg um etwa  $5/10^0$  im Verlauf von 5 min, der erst nach mehr als 10 min seinen Ausgleich fand. Demnach kommt es auch nach Warmreizen im Magen im wesentlichen zu den gleichen Temperaturveränderungen, wie wir sie von der äußeren Haut her kennen. Man wird also annehmen dürfen, daß der erste Temperaturanstieg Ausdruck einer direkten Erwärmung des Magens durch die zugeführten Wärmemengen ist, während der zweite wohl eher einer nachfolgenden Dilatation der Magen Gefäße mit entsprechender Durchblutungssteigerung zugeschrieben werden muß. Die zweite Erwärmungszacke wird demnach auch immer nur sehr gering sein, da ja die Temperatur des Blutes innerhalb des Kernbereichs nur wenig über der des Magens liegt.

Auch die Säurewerte im Magen zeigten nach Kalt- und Warmreizen stets mehr oder minder starke Veränderungen. Obwohl diese in ihrem Ausmaß insgesamt immer nur gering waren, traten sie doch so regelmäßig auf, daß sie als gesetzmäßig angesehen werden können. Dies gilt besonders für die Beobachtung, daß es nach Kaltreizen zu einer Erhöhung, nach Warmreizen zu einer Verminderung der Säurewerte kam. Allerdings traten diese Veränderungen der Temperatur- und der Säurewerte nicht gleichzeitig ein, sondern stets erfolgte nach Kaltreizen zuerst ein Temperaturabfall und unmittelbar danach ein Anstieg der Säurewerte, nach Warmreizen ein Temperaturanstieg und dann ein Absinken der Säurewerte. Die zeitliche Differenz könnte einmal durch verschiedene Latenzzeit der beiden Vorgänge bedingt sein, zum anderen könnte sie ein Hinweis über ihren Ablauf sein. Das würde bedeuten, daß Temperaturreize im Magen zu Verschiebungen der Temperatur und diese wieder zu einer Änderung der Säureproduktion führten.

### III. Cutaneo - viscerale Reflexe

Über die Änderungen der Magentemperatur und der Säurewerte nach Warm- und Kaltreizen an der äußeren Haut liegen bereits Untersuchungen vor. So berichten *Bogendörfer* und *Sell*<sup>17</sup>, daß Erwärmung mit Glühlichtkasten, Heizkissen sowie warme Bäder die Säurewerte herabsetzen, während Kälte dieselben erhöht. *Dobreff* und *Marinoff*<sup>18</sup> fanden bei Anwendung trockener Wärme ebenfalls eine Abnahme der Säuresekretion, nach Applikation von Kälte jedoch keine einwandfreie Zunahme. *Hashimoto*<sup>19</sup> beobachtete nach Erwärmung der Regio epigastrica eine Erhöhung der Magentemperatur um  $2/10^0$ — $4/10^0$  und nach Abkühlung einen Abfall derselben von  $5/10^0$ — $8/10^0$ . *Hepburn* und *Mitarb.*<sup>6</sup> konnten demgegenüber keine wesentlichen Änderungen der Magentemperatur feststellen, obwohl sie mit trockener und feuchter Wärme und Kälte über längere Zeit Temperaturreize applizierten. Die Möglichkeit, durch solche cutaneo-viscerale Reflexe von der Haut her die Magentemperatur und die Säurewerte zu beeinflussen, erschien uns sehr geeignet, zur Klärung der Beziehungen zwi-

schen Magendurchblutung, Magentemperatur und Säureproduktion beizutragen, ganz abgesehen von ihrer nicht geringen praktischen Bedeutung. Wir erwärmten bzw. kühlten deshalb in zahlreichen Versuchen durch Auflage von Eisbeutel und Heizkissen die Regio epigastrica. Außer einer geringen, aber merklichen Abnahme der Magentemperatur bei langdauernder Abkühlung, sahen wir keinen Effekt. Die Säurewerte änderten sich nicht oder sie zeigten nur geringe, innerhalb der Fehlerbreite liegende Schwankungen (vgl. Abb. 5). Ebenso vermißten wir nach Erwärmung jegliche Temperaturänderung im Magen. Sie blieb auch dann aus, wenn durch vorherige Abkühlung eine geringe Senkung der Magentemperatur eingetreten war. Das Absinken der Magentemperatur nach Auflage eines Eisbeutels auf die Regio epigastrica war stets sehr gering und erreichte nie mehr als  $\frac{2}{10}^{\circ}$ . Außerdem kam diese Temperatursenkung nicht regelmäßig zur Beobachtung.

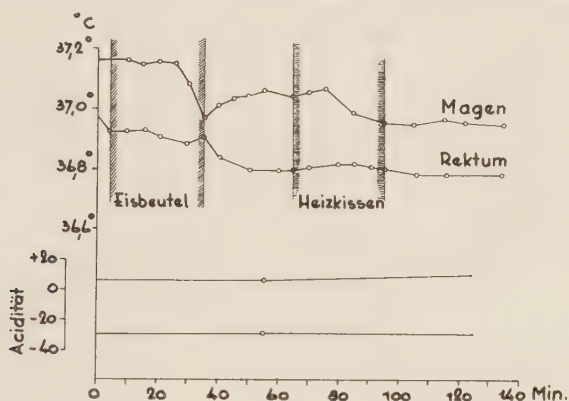


Abb. 5. Verhalten der Magen- und Rektaltemperatur sowie der Säurewerte nach Auflage von Eisbeutel und Heizkissen auf die Regio epigastrica.

#### IV. Chemische Stoffe

Von einigen chemischen Stoffen ist seit langem bekannt, daß sie nach peroraler oder parenteraler Zufuhr die Säurewerte im Magen erhöhen. Wenn auch der Wirkungsmechanismus im einzelnen noch nicht ganz klar ist, so tritt doch bei einigen von ihnen der Säureanstieg so gleichmäßig und so regelmäßig ein, daß man sie als sogenannte „Säurelocker“ zur Prüfung der Säureproduktion im Magen verwendet. Die höchsten Säurewerte findet man nach sc. Injektionen von Histamin sowie nach peroraler Gabe von verdünntem Alkohol oder einer 0,2 %igen Coffeinelösung. Weniger bekannt dürfte sein, daß Coffein auch nach sc. Injektionen einen deutlichen Säureanstieg auslöst. Über die Wirkung von Prostigmin, Tonephin und Acetylcholin auf die Säurewerte im Magen finden sich, soweit wir sehen, keine oder keine genauen Angaben. Eine gleichzeitige Beeinflussung der Magentemperatur ist nur von Alkohol bekannt. Lange und Jahn<sup>20</sup> berichten nämlich über eine kurz dauernde Steigerung der Magentemperatur nach Zufuhr von 15 ccm 20 %igem Cognac, die sie einer erhöhten Magendurchblutung



zuschreiben. Die Verwendung von Alkohol zur Klärung der Beziehung zwischen Magentemperatur, Säureproduktion und Magendurchblutung erscheint uns aber am wenigsten geeignet, da dieser nur peroral zugeführt werden kann, wodurch die Versuchsbedingungen erheblich erschwert und die Ergebnisse entsprechend unsicher werden. Wir prüften deshalb außer Alkohol auch die Wirkung der übrigen Stoffe auf Magentemperatur und Säurewerte beim Menschen und bei Tieren.

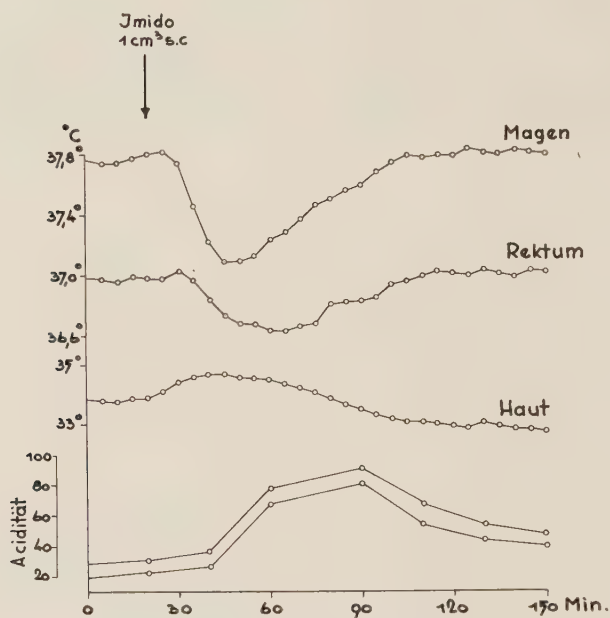


Abb. 6. Änderungen der Magen-Rektal- und Hauttemperatur sowie der Säurewerte nach Gabe von Histamin (1 ccm sc.).

a) Alkohol: Nach Gabe von reinem Alkohol in verschiedenen Mengen und Konzentrationen sowohl peroral als auch durch die Sonde, fanden wir nie Änderungen der Magentemperatur trotz erheblichen Säureanstiegs. Geringe Schwankungen innerhalb der Fehlerbreite ergaben sich aus der Schwierigkeit, die Temperatur der Alkohollösungen genau auf die Magentemperatur einzustellen. So entstanden wohl auch die Ergebnisse von *Lange* und *Jahn*<sup>19</sup>.

b) Coffein: Auch nach Coffeinelösungen vermißten wir jede Änderung der Magentemperatur, obwohl es nach peroraler Zufuhr wie nach sc. Injektionen meist zu sehr hohen Säureanstiegen kam.

c) Histamin: Nach sc. Injektionen von Histamin\* kam es stets zu einem Anstieg der Säurewerte und der Hauttemperatur sowie zu einem Abfall der Magen- und Rektaltemperatur (vgl. Abb. 6). Meist trat schon

\* „Imido“ der Fa. Hoffmann La Roche.

wenige Minuten nach der Injektion ein Hitzegefühl und unangenehmes Brennen der Haut auf, wobei die Hauttemperatur steil anstieg. Die Hauterwärmung erreichte durchweg  $7/10^0$  bis  $8/10^0$ . Im Kopfbereich und an den Extremitäten war sie stets etwas stärker als am Stamm. Die Wiederabkühlung erfolgte allmählich und war meist nach 40 min beendet. Meist kam es danach zu einer geringen Abkühlung von  $2/10^0$  bis  $3/10^0$  für 5—10 min. Kurze Zeit nach dem Anstieg der Hauttemperatur trat immer ein deutlicher Abfall der Magentemperatur ein. Dieser betrug ebenfalls durchweg  $7/10^0$

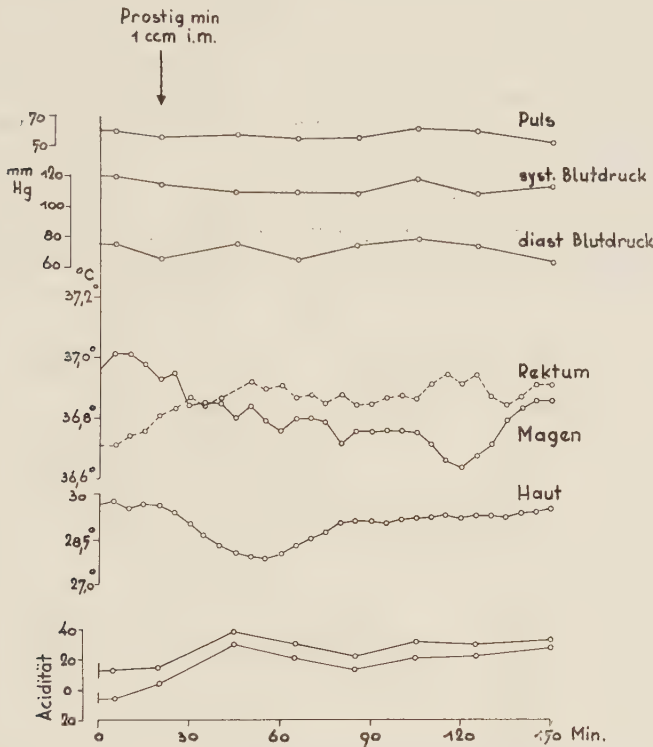


Abb. 7. Änderungen der Magen-, Rektal- und Hauttemperatur sowie der Säurewerte nach Gabe von Prostigmin (1 ccm i.m.).

bis  $8/10^0$ . Gleichzeitig oder etwas später sank auch die Rektaltemperatur etwas ab. Das Ausmaß dieser Temperatursenkung war stets sehr gering und betrug nie mehr als  $2/10^0$ . Der Wiederanstieg der Magen- und Rektaltemperatur erfolgte nur sehr langsam und dauerte meist 80—90 min. Der Anstieg der Säurewerte nach Histamin begann immer wesentlich später als die Temperaturänderungen. Oft wurden erhöhte Säurewerte erst nach dem Abfall der Magentemperatur gefunden. Der Anstieg der Säurewerte war jeweils sehr stark und erreichte nicht selten Werte um 100 mN. Nach Histamin kam es also durch Erweiterung der Hautgefäße zu einem Anstieg der Hauttemperatur und vermehrter Wärmeabgabe. Dadurch erhöhte sich auch

der Wärmeübergang vom Kern zur Schale, sodaß letzten Endes die Kerntemperatur absank. Dieser Vorgang schien sich im Verhalten der Rektaltemperatur wiederzuspiegeln, wohingegen der Abfall der Magentemperatur nach Ausmaß und Verlauf mehr sein dürfte als lediglich der Ausdruck der absinkenden Kerntemperatur. Wahrscheinlich kam es hier doch auch gleichzeitig zu einer Vasokonstriktion.

d) **Prostigmin**: Nach Prostigmin kam es regelmäßig zu einem geringen Anstieg der Säurewerte, der über sehr lange Zeit anhielt (vgl. Abb. 7). Während die Rektaltemperatur immer etwas anstieg, zeigte die Magentemperatur einen geringen Abfall um  $\frac{3}{10}^{\circ}$ — $\frac{4}{10}^{\circ}$ . Wenn nach Prostigmin auch immer nur geringe Veränderungen der Temperatur und der Säurewerte eintraten, so bedeuten diese doch in ihrer Gleichmäßigkeit ebenfalls einen Hinweis auf die Beziehung zwischen Temperaturabfall und Säureanstieg im Magen, die auch dann erhalten blieben, wenn die rektale, d. h. die Kerntemperatur als solche anstieg.

e) **Tonephin**: Tonephin zeigte eine gegenteilige Wirkung als Histamin. Es verengerte die Hautgefäße und bewirkte einen Anstieg der Kern-

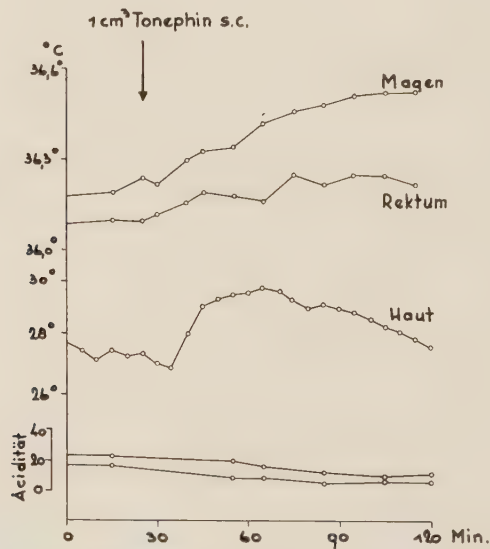


Abb. 8. Änderungen der Magen-, Rektal- und Hauttemperatur sowie der Säurewerte nach Gabe von Tonephin (1 ccm im.).

temperatur. Dementsprechend fanden wir nach sc. Injektionen von Tonephin einen Anstieg der Rektaltemperatur um  $\frac{4}{10}^{\circ}$ . Ebenso stieg die Magentemperatur stets um  $\frac{2}{10}^{\circ}$ — $\frac{3}{10}^{\circ}$  an. Währenddessen sanken die Säurewerte meist etwas ab (vgl. Abb. 8). Auch hier berechtigt nur die Regelmäßigkeit des Auftretens die Auswertung an sich zu geringer Ausschläge.



f) Acetylcholin: Nach Acetylcholin\* kam es durchwegs zu einem geringen Absinken der Magen- und Rektaltemperatur, während die Säurewerte etwas anstiegen. Die Veränderungen waren immer nur gering und traten auch nicht regelmäßig auf (vgl. Abb. 9).

### Besprechung der Ergebnisse

Die Magentemperatur war beim Menschen und bei Tieren sehr konstant. Sie war durchwegs höher als die Temperatur in der Mundhöhle und meist niedriger als die Rektaltemperatur. Ebenso wie diese zeigte sie innerhalb 24 Stunden unter Grundumsatzbedingungen in behaglicher Temperatur nur geringe Schwankungen. Psychische Reflexe lösten unregelmäßige Schwankungen der Magentemperatur aus und steigerten die Sekretion, beeinflussten aber die Säurewerte nicht. Ein Effekt cutaneo-visceraler Reflexe ließ sich nur selten erzielen. Lediglich eine starke Abkühlung der Regio epigastrica durch langdauernde Auflage eines Eisbeutels führte zu einem geringen Absinken der Magentemperatur; Warmreize dagegen blieben immer ohne Erfolg. Dementsprechend erschien uns die in der Literatur häufig zu findende Annahme von Durchblutungsänderungen im Magen als Folge cutaneo-vis-

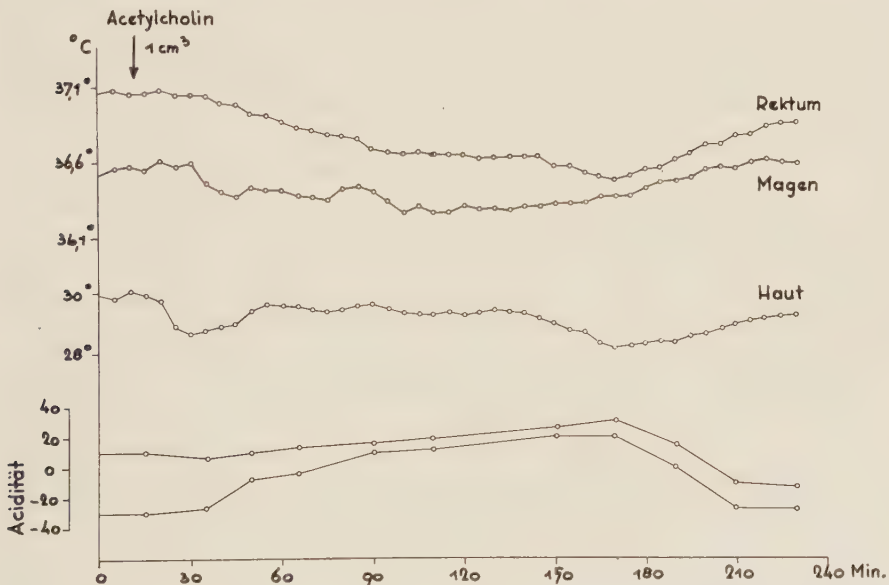


Abb. 9. Änderungen der Magen-, Rektal- und Hauttemperatur sowie der Säurewerte nach Gabe von Acetylcholin (1 cm im.).

ceraler Reflexe nicht haltbar, insbesondere auch deshalb nicht, da es sogar nach erheblicher Senkung der Magentemperatur nicht gelang, durch Erwärmung der Regio epigastrica die Wiedereinregulierung zu beschleunigen. Der anerkannt therapeutische Effekt heißer Kompressen bei Magen-

\* Acetylcholin der Fa. Hoffmann La Roche.

erkrankungen beruht demnach nicht auf einer Beeinflussung der Magendurchblutung und der Magenresektion.

Die Veränderungen der Magentemperatur- und der Säurewerte nach Zufuhr heißer und kalter Flüssigkeit waren von deren Menge und Temperatur abhängig. Kleine Mengen — 50 bis 100 ccm — im Temperaturbereich von 20° bis 40° beeinflussten die Temperatur und die Säurewerte im Magen nicht, da sie auf dem Wege zum Magen weitgehend „temperiert“ wurden. Große Mengen — 200 bis 300 ccm — extrem kalter und heißer Flüssigkeiten von 0° bzw. 60° veränderte zwar die Magentemperatur jeweils um 8° bis 10°, führten aber gleichzeitig zu unangenehmen Würg- und Brechreflexen, die eine einwandfreie Auswertung der Ergebnisse nicht zuließen. Dagegen gelang es durch Zufuhr kleiner Flüssigkeitsmengen von 20° bzw. 40° über die Magensonde die Magentemperatur deutlich zu verändern, ohne daß störende Reflexe auftraten. Diese traten allerdings dann wieder auf, wenn man größere Flüssigkeitsmengen unter 20° oder über 40° Temperatur zuführte. Demnach schienen die reflexogenen Zonen, d. h. die Thermorezeptoren für die Auslösung solcher Brechreflexe nicht nur bis zum Mageneingang, sondern bis in den Magen selbst zu reichen.

Kalte Getränke passierten im allgemeinen den Magen schneller als warme, was wohl dahingehend zu deuten ist, daß die Kaltreize im Magen eine reflektorische Erschlaffung des Pylorus auslösen. Angaben (Christ<sup>21</sup>), nach denen Wasserzufuhr immer zu einer Pylorusöffnung führt, wird man demnach dahingehend ergänzen müssen, daß hierbei die Temperatur des Wassers eine nicht geringe Rolle spielt.

Die Abkühlung bzw. Erwärmung des Magens erfolgte immer sehr schnell, wohingegen die Wiedereinregulierung der Temperatur auffallend lange dauerte. Die Wiederabkühlung nach Erwärmung verlief immer wesentlich schneller als die Wiedererwärmung nach Abkühlung (Fürstenberg<sup>22</sup>). Die Wiedererwärmung nach kurzdauernder Abkühlung erfolgte im Magen wie an der äußeren Haut ungleichmäßig. Der Kaltreiz führte nämlich einmal zu einer direkten, zum andern durch Vasokonstriktion zu einer indirekten Abkühlung der Oberfläche. Die indirekte fiel infolge einer größeren Latenz, die meist 1—2 min betrug, bei nur kurzdauernden Kaltreizen in die Wiedererwärmungsphase, die sie stufenförmig unterbrach und verzögerte. Nach jeder Abkühlung des Magens kam es zu einem Säureanstieg, nach Erwärmung zu einem Säureabfall. Diese Beziehungen zwischen Magentemperatur und Säurewerten ergaben sich immer, gleich ob die Temperatursenkung durch Zufuhr kalter Flüssigkeit oder durch Injektionen chemischer Stoffe herbeigeführt wurde. Von den letzteren hatte Histamin den größten Effekt. Es kam hierbei zu einem Anstieg der Hauttemperatur, zu einem Abfall der Temperatur im Magen und Rektum und nachfolgend zu einem erheblichen Säureanstieg. Die Temperatursenkung im Magen war jeweils stärker als im Rektum. Demnach scheint über das Absinken der Kerntemperatur infolge der Erweiterung der Hauptgefäße mit entsprechend vermehrter Wärmeabgabe hinaus im Magen nach Histamin eine Vasokonstriktion einzutreten. Auch nach Prostigmin und Acetylcholin sank die

Magentemperatur, während die Säurewerte mehr oder minder anstiegen. Tonephin wirkte gegensinnig: Die Magentemperatur stieg an, die Säurewerte sanken etwas ab.

Für die Annahme, daß die Änderungen der Magentemperatur die Säurewerte beeinflussen und nicht umgekehrt Aciditätsverschiebungen die Temperatur verändern, sprechen neben dem zeitlichen Verlauf dieser Vorgänge die Alkohol- und Coffeinversuche. Bei diesen fanden wir nämlich zwar erhebliche Säureanstiege, jedoch keine Änderungen der Magentemperatur.

### *Z u s a m m e n f a s s u n g*

Bei Menschen und bei leicht narkotisierten Tieren wurden unter verschiedenen Bedingungen thermoelektrische Messungen der Magentemperatur vorgenommen. Gleichzeitig wurde der Magensaft untersucht. Dabei ergab sich folgendes:

1. Die Magentemperatur ist beim Menschen sehr konstant und liegt um 37°, beim Hund in leichter Narkose um 36°. Sie liegt teilweise über, teilweise unter der Rektaltemperatur. Ebenso wie diese zeigt sie innerhalb 24 Stunden unter Grundumsatzbedingungen nur geringe Schwankungen.

2. Heiße und kalte Getränke werden beim Trinken auf dem Wege zum Magen stark abgekühlt bzw. erwärmt. Bei Verwendung extremer Temperaturen kommt es zu unangenehmen Brech- und Würgereflexen. Die reflexogenen Zonen befinden sich auch im Magen, da sie auch bei Benützung des Sondewegs auftreten.

3. Kalte Flüssigkeiten passieren den Magen wesentlich schneller als warme.

4. Die Wiedereinregulierung der Magentemperatur nach Erwärmung bzw. Abkühlung dauert auffallend lange. Die Wiedererwärmung nach Abkühlung erfolgt langsamer als die Wiederabkühlung nach Erwärmung.

5. Mit jeder Abkühlung geht ein Säureanstieg, mit jeder Erwärmung ein Säureabfall parallel.

6. Cutaneo-viscerale Reflexe von der Regio epigastrica zum Magen lassen sich nicht oder nicht mit Sicherheit auslösen.

7. Die Gabe von Histamin, Prostigmin und Acetylcholin führen zu einem mehr oder weniger starken Absinken der Magentemperatur bei gleichzeitiger Zunahme der Säureproduktion. Tonephin dagegen erhöht die Magentemperatur und hemmt die Säureproduktion. Die Magentemperatur zeigt auf die verschiedenen Stoffe hin, somit dieselben Veränderungen wie die Rektaltemperatur mit Ausnahme von Prostigmin, bei dem sie absinkt, während die Rektaltemperatur ansteigt.

8. Alkohol und Coffein beeinflussen die Magentemperatur nicht, trotz starker Erhöhung der Säureproduktion.



## Schrifttum

- 1 Burton, A. C. u. H. C. Bazett, *Am. J. Physiol.* **117**, 36 (1936) — 2 Winslow, C. E. A., A. P. Gagge u. L. P. Herrington, *Am. J. Physiol.* **131**, 79 (1940) — 3 Murlin, J. E., *Erg. Physiol.* **42**, 153 (1939) — 4 Aschoff, J., *Pflügers Arch.* **249**, 148 (1947) — 5 Büttner, K., *Physik. Bioklimatologie*, Leipzig, 1938 — 6 Hepburn, J. S., H. M. Eberhard, R. Ricketts u. Ch. W. Rieger, *J. biol. Chem.* **97**, 43 (1932) — 7 Gershorn-Cohen, J., H. Shay u. S. S. Fels, *Amer. J. Roentgenol.* **43**, 237 (1940) — 8 Batinkov, E. L., *Fiziol. Z.* **27**, 108 (1939) — 9 Thauer, R., *Pflügers Arch.* **246**, 372 (1943) — 10 Foged, J., *Arch. Verdauungskrankheiten* **53**, 219 (1933) — 11 Macleod, J. J. R., *Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin*. Berlin, 1927 — 12 Lewis, Th., *Heart* **15**, 177 (1929—1931) — 13 Siegmund, H., *Münch. med. Wschr.* **1942**, 827 — 14 Aschoff, J., *Pflüg. Arch.* **248**, 178 (1944) — 15 Hensel, H., *Pflüg. Arch.* **252**, 146 (1950) — 16 Kramer, K. u. W. Schulze, *Klin. Wschr.* **1944**, 201 — 17 Bogendorfer, L. u. A. R. Sell, *Dtsch. Arch. klin. Med.* **196**, 166 (1930) — 18 Dobreff, Minko u. Marinoff, *Z. exper. Med.* **83**, 603 (1932) — 19 Hashimoto, J., *orient. Med.* **12**, 1 (1930) — 20 Lange, F. u. D. Jahn, *Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden* **1926**, 380 — 21 Christ, W., *Klin. Wschr.* **45**, 2113 (1926) — 22 Fürstenberg, A., *Dtsch. med. Wschr.* **53**, 184 (1927)

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Mainz*

## **Beziehungen zwischen Magensalzsäure und Blutzucker**

*Von Hartmut Dix und Walter Kreienberg*

Mit 6 Abbildungen

Eingegangen am 26. Dezember 1950

### *Einleitung*

Während wir über die Bedeutung der Salzsäure für die Pepsinwirkung und die Eiweißverdauung im Magen durch die Untersuchungen von Schwann<sup>1</sup>, Pawlow<sup>2</sup>, Haidenhein<sup>3</sup>, Rosemann<sup>4</sup>, Sörensen<sup>5</sup>, Northrop<sup>6</sup>, Babkin<sup>7</sup> u. a. gut unterrichtet sind, besitzen wir über die Vorgänge, denen die Salzsäure im Magen ihre Entstehung verdankt, keine sicheren Kenntnisse. Wir wissen lediglich, daß die Belegzellen im Fundusteil des Magens, obwohl ihnen zweifellos bei der Bildung der Salzsäure eine wichtige Rolle zufällt, Salzsäure als solche sicherlich nicht abscheiden können. Es müßte ja sonst in den Belegzellen eine noch höhere Salzsäurekonzentration herrschen als im Magen. Das ist einmal mit dem Leben der Zelle unvereinbar, zum anderen zeigen die Belegzellen mikroskopisch eine auffallende Alkaleszenz (Keller<sup>8</sup>). Aber nicht nur die Annahme einer Salzsäurebildung in den Belegzellen, sondern auch deren Sekretion von hier in den Magen ist kaum haltbar. Dann würde nämlich das kleinere Wasserstoffion hierbei vorauswandern, sodaß ein Diffusionspotential entstünde, dessen negative Seite in den Belegzellen, dessen positive Seite im Magen liegen müßte, was den Ergebnissen von Davies, Longmuir und Crane<sup>9</sup> sowie Conway und Brady<sup>10</sup> widerspricht, nach denen die Schleimhaut gegenüber dem Mageninhalt stets eine positive Ladung zeigt.

Wahrscheinlicher ist, daß von den Belegzellen Alkalichloride abgeschieden werden. Deren Chlorionen wandern in den Magen, während die Alkaliionen mittels Diffusion durch die Schleimhaut (Theorell<sup>11</sup>) nachträglich gegen Wasserstoffionen ausgetauscht werden, die ihrerseits Stoffwechselvorgängen in der Mukosa entstammen. Theorell vergleicht in seiner „Diffusionstheorie“ die Magenschleimhaut mit einer dialytischen Membran, durch welche dieser Austausch vor sich geht.

Die Wasserstoffionen rühren, wie wir später noch ausführen werden, von der Kohlensäure her. Die Chlorionen dagegen entstammen einmal den Beleg-

zellen, zum anderen diffundieren sie aus dem Plasma direkt in die Magenhöhle. Im Einzelnen ergibt sich hierbei für die Diffusion der Chlorionen in den Magen folgendes:

Das Plasma enthält 155 mN \* Kationen und 155 mN Anionen. Unter den Anionen sind 20 mN Proteinionen, von denen angenommen wird, daß sie nicht durch die Magenschleimhaut diffundieren können, es verbleiben also 135 mN diffusible Anionen. Dann gilt nach *Donnan*:

Kationen Blut	Anionen Magen
Kationen Magen	Anionen Blut

$$\text{d. i. } \frac{155}{x} = \frac{x}{135},$$

$$x = \sqrt{155 \cdot 135} = 145 \text{ mN}$$

Demnach bestünde zwischen den diffundierbaren Anionen des Magensaftes und des Plasmas ein Konzentrationsunterschied von 10 mN, nämlich die eben nach *Donnan* errechneten 145 mN des Magensaftes minus den 135 mN des Plasmas, die nach Abzug der 20 mN nicht diffusibler Proteinionen von den 155 mN Gesamtanionen des Plasmas verbleiben.

Die Chlorionenkonzentration im Magensaft würde demnach  $\frac{145}{135}$  höher sein als im Plasma. Da im Plasma 100 bis 110 mN Chlorionen enthalten sind, ergäbe das für den Magensaft einen Anstieg auf 107 bis 118 mN.

Dazu kommen nun die Chlorionen, die gegen Bikarbonationen des Plasmas ausgetauscht werden. Das Plasma enthält 28 mN Bikarbonationen, die auf Grund der Anwesenheit von Carboanhydrase nicht durch die Schleimhaut in den Magen gelangen können, sie werden durch 28 mN Chlorionen ersetzt, die nun diffundieren können, und sie müßten nach *Donnan* ebenso die entsprechende Steigerung von  $\frac{145}{135}$ , d. h. von 28 mN auf 30 mN erfahren.

Insgesamt müßten sich also die Chlorionen im Magen auf  $118 + 30 \text{ mN}$ , d. i. 148 mN Chlorionen errechnen, wie es sich im Experiment auch tatsächlich feststellen läßt (*Öbrink* <sup>12</sup>).

Wir sahen oben, daß die den Belegzellen entstammenden Alkaliionen gegen Wasserstoffionen ausgetauscht werden. Für den wichtigsten Wasserstoffdonator halten *Conway* und *Brady* <sup>10</sup> auf Grund ihrer Untersuchungen die beim Zuckerabbau entstehende Kohlensäure. Auch der Bernsteinsäure wird eine Mitbeteiligung zugeschrieben. Wichtigster Teil der in der Mukosa ablaufenden Vorgänge ist die Reaktion:  $\text{H}_2\text{CO}_3 = \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ , die durch Carboanhydrase katalysiert wird. Der Nachweis, daß Carboanhydrase auffallend stark in der Mukosa angereichert ist (*Patterson* <sup>13</sup>), stützt diese Theorie ebenso wie die Beobachtung von *Davenport* <sup>14</sup>, daß bei Gabe von Thiocyanat, das Carboanhydrase hemmt, die Aziditätsregulation versagt.

\* mN = Millinormalität = Milliäquivalent pro Liter.



Wenn die Quelle der Wasserstoffionen in erster Linie die im Kohlehydratstoffwechsel entstehende Kohlensäure ist, dann müssen Beziehungen zwischen der Höhe des Blutzuckers und der Konzentration der Salzsäure im Magen bestehen.

Solche sind auch bereits beobachtet worden: *Krause*<sup>15</sup> sah nach intravenöser Traubenzuckerzufuhr ein Absinken der Salzsäurewerte. *Kestner*<sup>16</sup> weist darauf hin, daß in den Tropen die Salzsäurewerte auffallend niedrig, die Blutzuckerwerte dagegen meist sehr hoch sind. *Mahlo*<sup>17</sup> teilt mit, daß bei hohem Blutzuckerspiegel die Salzsäurekonzentration abnimmt, während umgekehrt bei höherer Konzentration der sezernierten Salzsäure der Blutzuckerspiegel niedriger wird. Schließlich hat *Gülzow*<sup>18</sup> versucht, die Wirkung von Insulin auf die Azidität therapeutisch auszunutzen. Zu diesen Ergebnissen steht der Befund von *Albers*<sup>19</sup> in Widerspruch, daß beim Diabetiker unter laufender Insulinzufuhr die Magenazidität absinkt und daß nach Unterbrechung der Insulinzufuhr die Säurewerte erneut ansteigen.

Da diese Arbeiten noch eine Reihe von Fragen offen lassen, die uns wichtig erschienen sind, haben wir im Rahmen von Untersuchungen über die Änderung der Salzsäurebildung im Magen unter verschiedenen Bedingungen geprüft, welche Beziehungen zwischen der Höhe des Blutzuckers und der Konzentration der Magensalzsäure im Einzelnen bestehen.

### Versuchsverfahren

Die Versuche wurden an acht Mitarbeitern des Physiologischen Instituts durchgeführt. Diese waren durch wiederholte Einführung der üblichen Duodenalverweilsonde so an das Verfahren gewöhnt, daß sie sich die Sonden ohne jede Würgeffekte einführen konnten und auch bei langem Verweilen derselben im Magen keine Beschwerden hatten. Die Vp. waren jeweils seit zwölf Stunden nüchtern und frei von Verdauungsbeschwerden. Wenn die Nüchternwerte keine größeren Schwankungen aufwiesen, wurden die Vp. den verschiedenen Einflüssen ausgesetzt und in regelmäßigen Abständen Magensaft abgesaugt und Blut entnommen. Der Magensaft wurde auf freie Salzsäure und Gesamtsäure titriert und mit dem Pehavi der Firma Hartmann und Braun auf seine Wasserstoffionenkonzentration untersucht. Zur Bestimmung der Blutzuckerwerte benutzten wir in einem Teil der Versuche das Kolorimeter nach *Crezelius-Seiffert*, dessen Genauigkeit in den meisten Versuchen für die aufgeworfene Fragestellung ausreichte, zum anderen Teil die Methode von *Hagedorn-Jensen*. Der osmotische Druck wurde mit dem *Beckmannschen* Kryoskop auf dem Weg über die Gefrierpunktsbestimmungen ermittelt. Um Änderungen des Blutzuckerspiegels zu erreichen, gaben wir intravenös 40 ccm 25%ige Traubenzuckerlösung, in anderen Versuchen subkutan 0,5 ccm 1%ige Adrenalinlösung bzw. intramuskulär 20 E Insulin. Zur Beeinflussung der Magenazidität verabfolgten wir subkutan 0,5 ccm 1%iges Histamin (Imido) und verwandten den Einfluß von Kälte durch Wannenkübel von 16 Grad Celsius und 10 Minuten Dauer.

## Ergebnisse

## I. Insulinwirkung

Im Zusammenhang mit der bekannten Wirkung des Insulins auf den Blutzucker fanden wir regelmäßig einen Anstieg der Aziditätswerte des Magensaftes. Stärke und Verlauf der Blutzuckersenkung nach Injektion von 20 Einheiten Insulin waren bei den einzelnen Vp. entsprechend ihrer jeweiligen Insulinempfindlichkeit verschieden, meist wurden jedoch nach einer Stunde Blutzuckersenkungen von 40—50 mg % erreicht. Mehrfach kam es zu leichten hypoglykämischen Zuständen, die sich aber ohne besondere Maßnahmen wie Traubenzuckerzufuhr ertragen ließen. Schon während des Blutzuckerabfalls stiegen die Salzsäurewerte im Magensaft an. Der Säureanstieg trat meist später ein als die Blutzuckersenkung. Die höchsten Säurewerte fielen oft mit den niedrigsten Blutzuckerwerten zusammen. Häufiger jedoch erreichte die Salzsäurekurve erst dann ihre Spitze, wenn die Blutzuckerwerte bereits wieder angestiegen waren. Die Aziditätskurve folgte im Wesentlichen den Änderungen der Salzsäurekurve. Die pH-Werte entsprachen in etwa den jeweiligen Salzsäurewerten.

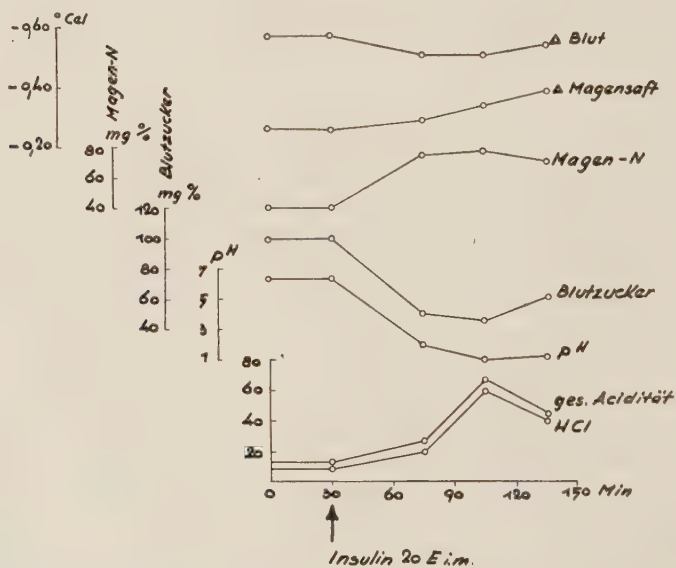


Abb. 1. Wirkung von 20 E Insulin auf Blutzucker und Magensalzsäure.

Während des Blutzuckerabfalls und Salzsäureanstiegs sank der Gefrierpunkt des Blutes häufig etwas ab, der Gefrierpunkt des Magensaftes stieg stets deutlich an. Der Stickstoffgehalt des Magensaftes, der ein ungefähres Maß für die Schleimproduktion ist, folgte hier wie in allen übrigen Versuchen in etwa den Säurekurven. Der Anstieg der Titrationsalzsäure nach Insulingabe war im Einzelnen verschieden hoch, aber stets sehr deutlich und lag

meist um 40—60. Er dauerte meist  $1\frac{1}{2}$  Stunden und erreichte die Nüchternwerte ungefähr gleichzeitig wie der Blutzucker. Irgendwelche Empfindungen von Seiten des Magens traten bei den Versuchspersonen anscheinend nicht auf.

## II. Adrenalinwirkung

Nach einer subkutanen Injektion von 0,5 mg 1prozentigem Adrenalin (Suprarenin) kam es stets zu dem bekannten Blutzuckeranstieg erheblichen Ausmaßes. Die während der Hyperglykämie entnommenen Magensaftproben zeigten stets niedrigere Salzsäurewerte als vorher. (Vgl. Abb 2.) Stärke und Dauer des Blutzuckeranstieges waren in den einzelnen Versuchen wechselnd jedoch im Gesamtverlauf durchaus gleichmäßig.

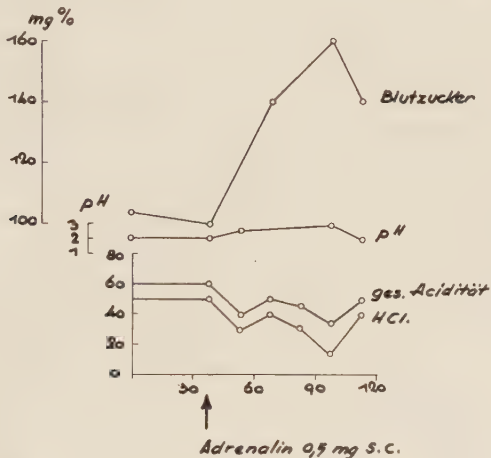


Abb. 2. Wirkung von 0,5 mg Adrenalin s.c. auf Blutzucker und Magensalzsäure.

Die Abnahme der Salzsäurewerte ließ sich natürlich nur bei solchen Vp. feststellen, die relativ hohe Nüchternwerte hatten. Lagen diese niedrig oder bestand ein Salzsäuredefizit, so blieb ein merklicher Effekt aus. Die Abnahme der Salzsäurewerte erreichte im Verlauf des Blutzuckeranstiegs meist Werte um 30—40. Die tiefsten Werte fielen teilweise mit der Blutzuckerspitze zusammen, teilweise wurden sie schon früher beobachtet. Nüchternwerte wurden stets bereits bei noch deutlich erhöhtem Blutzucker erreicht. Die pH-Werte, sowie die Werte für die Gesamtsäure entsprachen im Wesentlichen wieder den jeweiligen Salzsäurewerten. Eine engere Beziehung zwischen dem Ausmaß des Blutzuckeranstiegs und dem Abfall der Salzsäurewerte ließ sich nicht feststellen.

## III. Traubenzuckerinjektion

Während die intravenöse Zufuhr von 40 ccm einer 25prozentigen Glukoselösung stets einen steilen Blutzuckeranstieg von wechselnder Stärke und Dauer ergab, zeigten die Salzsäurewerte während der Hyperglykämie keine stärkeren Veränderungen. Es wurden häufig erniedrigte, teilweise jedoch



auch unveränderte Werte gefunden. Im Einzelnen waren die Änderungen meist zu gering, um eine sichere Auswertung zuzulassen. (Vgl. Abb. 3a.)

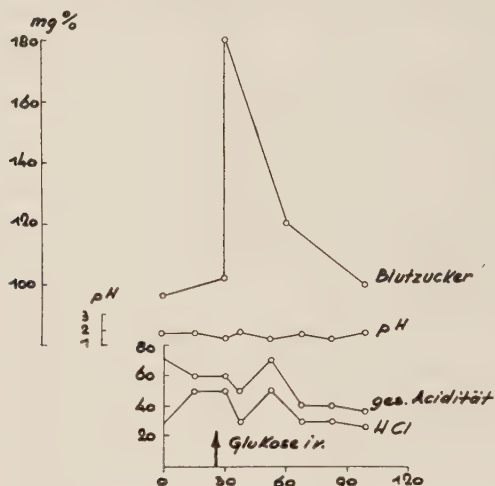


Abb. 3a. Wirkung von 40 ccm 25%iger Glukose-lösung i. v. auf Blutzucker und Magensalzsäure.

Jedenfalls wurde nur in wenigen Versuchen eine so deutliche Abnahme der Salzsäurewerte, wie sie nach der Adrenalinhyperglykämie regelmäßig auftrat, festgestellt. Eine solche ließ sich auch dann nicht feststellen, wenn

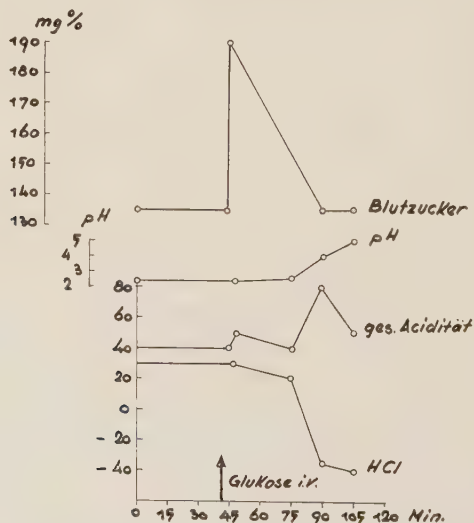


Abb. 3b. Wirkung von 40 ccm 25%iger Glukoselösung i. v. auf Blutzucker und Magensalzsäure.

zuvor auffallend hohe Säurewerte bestanden. Nur in einem Versuch kam es zu einer erheblichen Abnahme der Salzsäurewerte, wobei nach mittleren Säurewerten ein Salzsäuredefizit beobachtet wurde (vgl. Abb. 3b). Hierbei

blieben die Werte für die Gesamtazidität aber auffallend hoch, während sie sonst die gleichen Veränderungen zeigten wie die Salzsäurewerte. Anscheinend kam es in diesem Versuch zur Bildung organischer Säuren im Magen.

#### IV. Abkühlung

Unter Kälteeinwirkung, deren Aziditätssteigernde Wirkung auf den Magensaft bekannt ist, fanden wir außerdem abfallende Blutzuckerwerte. So kam es nach einem Bad von 10 Minuten Dauer bei 16 Grad Celsius stets zu einem starken Anstieg der Salzsäurewerte über 1—2 Stunden. Der pH-Wert und die Gesamtazidität zeigten entsprechende Veränderungen (vgl. Abb. 4). Während des Salzsäureanstiegs sanken die Blutzuckerwerte stets ab. Wenn auch der Blutzuckerabfall häufig nur gering war, so kam er doch so regelmäßig zur Beobachtung, daß uns die Feststellung eines Salzsäureanstiegs bei gleichzeitigem Blutzuckerabfall nach kalten Bädern berechtigt erscheint.

Die naheliegende Annahme, daß nach warmen Bädern ein gegensinniger Effekt auftreten müsse, fanden wir nicht bestätigt. Die Blutzucker- und Salzsäurewerte waren danach immer nur unwesentlich verändert.

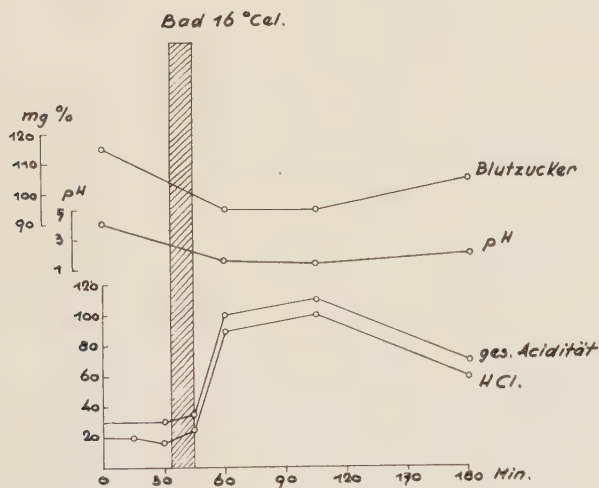


Abb. 4. Wirkung eines kalten Bades auf Blutzucker und Magensalzsäure.

#### V. Histaminwirkung

Nachdem in den bisherigen Versuchen Änderungen im Salzsäuregehalt des Magens mit solchen des Blutzuckers parallel gingen, erschien uns die Frage wichtig, ob denn auch bei dem bekannten Histamineffekt Blutzuckerverschiebungen auftreten. Wir gaben deshalb 0,5 ccm Imido subcutan und erhielten den üblichen starken Anstieg der Magensalzsäurewerte. Die Gesamtazidität

stieg ebenfalls an, die pH-Werte sanken entsprechend ab. Die Blutzuckerwerte zeigten dagegen niemals irgendwelche nennenswerten Verschiebungen (vgl. Abb. 5). Der Gefrierpunkt des Blutes sank etwas ab, der des Magensaftes stieg deutlich an. Der Stickstoffgehalt des Magensaftes folgte auch bei diesen Versuchen in etwa den Säurekurven.

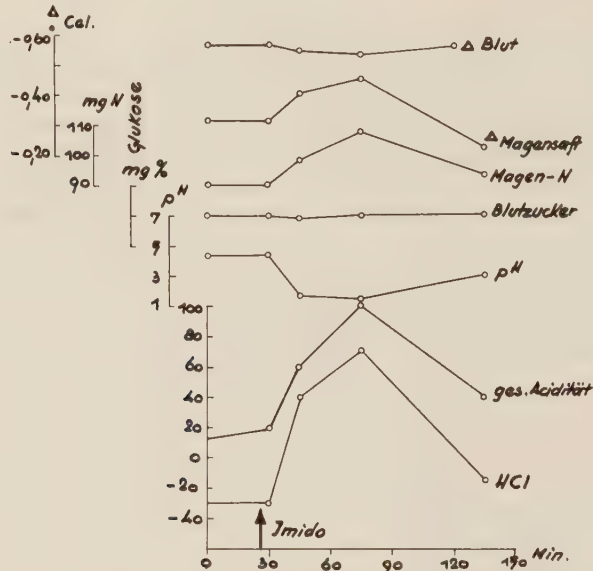


Abb. 5. Wirkung von 0,5 ccm Imido s. c. auf Blutzucker und Magensalzsäure.

### Besprechung der Ergebnisse

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so läßt sich feststellen, daß bei Senkungen des Blutzuckerspiegels wie sie nach Insulininjektion und kalten Bädern auftreten, die Salzsäurewerte im Magen deutlich ansteigen, während bei Blutzuckersteigerungen durch Adrenalin- und Traubenzuckerinjektionen die Salzsäurewerte im Allgemeinen absinken. Beziehungen zwischen dem Ausmaß der Blutzuckerverschiebungen und den Magensalzsäureveränderungen ergaben sich nur insoweit, als die Salzsäurewerte umso höher anstiegen, je stärker der Blutzucker absank. Dagegen entsprach die Abnahme der Magensalzsäure fast nie der Stärke der jeweiligen Blutzuckersteigerung. So blieben nach Traubenzuckerinjektionen die Säurewerte häufig unverändert, obwohl dabei meist höhere Blutzuckeranstiege auftraten als nach Adrenalininjektionen, die ihrerseits immer eine deutliche Abnahme der Magensalzsäure auslösten. Da die beobachteten Hypoglykämien nach Insulinzufuhr und kalten Bädern Ausdruck einer vermehrten Kohlehydratverbrennung sind, gehen sie mit einem erhöhten Anfall organischer Säuren im Gewebe einher. Für die Magenmukosa bedeutet dies eine Vermehrung der H-Ionenkonzentration, die nach eingangs entwickelter Vorstellung im Aus-



tausch gegen Alkaliionen eine Erhöhung der Salzsäurebildung bewirkt. Die Entstehung der Wasserstoffionen im Kohlehydratstoffwechsel und die gleichzeitig in der Mukosa ablaufende Reaktion stellen wir uns so vor, wie sie Davies, Longmuir und Crane<sup>9</sup> in folgendem Schema dargestellt haben:

Nach dieser Annahme werden die Beziehungen zwischen Blutzuckersenkung und Anstieg der Magensalzsäure verständlich. Weniger klar ist die Beobach-

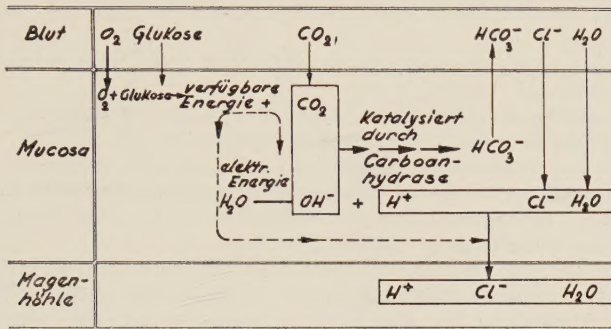


Abb. 6.

tung, daß die Salzsäurewerte im Magen absinken, wenn der Blutzucker ansteigt, da ja die Hyperglykämie nach Adrenalin- und Traubenzuckerinjektionen als sog. „Zuflußhyperglykämie“ keineswegs die Folge einer Verminderung des Kohlehydratabbaus im Gewebe ist. Um eine solche handelt es sich lediglich bei der diabetischen Hyperglykämie als sog. „Abflußhyperglykämie“ (Albers<sup>19</sup>), bei der die Abnahme der Salzsäurewerte sich sehr gut in obige Vorstellungen einreicht. Da aber bei jedem Blutzuckeranstieg im Interesse einer Erhaltung der Isotonie eine Senkung des Serumchlorspiegels eintritt, ist daran zu denken, ob nicht die Abnahme der Salzsäurewerte im Magen im Verlauf der „Zuflußhyperglykämie“ einer verminderten Diffusion von Chlorionen aus dem Plasma in den Magensaft zuzuschreiben ist.

Bei der „Abflußhypoglykämie“ würde danach sowohl der verminderte Kohlehydratabbau im Gewebe über ein Sinken der Wasserstoffionenkonzentration sowie die Hypochlorämie über eine Verminderung der Chlorionendiffusion die Abnahme der Salzsäurewerte im Magen auslösen, während bei der „Zuflußhyperglykämie“ nur die Störung der Chlorionendiffusion eine Rolle spielen kann. Vielleicht liegt hier die Erklärung für die Beobachtung, daß die Abnahme der Säurewerte beim Diabetiker stärker ist, als nach Adrenalin- und Traubenzuckerinjektionen bei jeweils gleichen Blutzuckersteigerungen. Schaltet man den Histamineffekt in diese Betrachtungen mit ein, so kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, als ob es sich bei der Histaminwirkung vielleicht doch nur um eine Zunahme der Ionenpermeabilität handelt. Demnach würde Histamin sowohl die Chlorionendiffusion von Plasma in den Magensaft, wie auch die Austauschreaktion zwischen den Alkaliionen des Magensaftes und den Wasserstoffionen der Magenmukosa erleichtern. Das hat natürlich keinerlei Wirkung auf Kohlehydratstoffwechsel und Blutzucker und paßt zu dem Ergebnis unserer Histaminversuche. Da auch vom

Insulin bekannt ist, daß es die Ionenpermeabilität erhöht, ist daran zu denken, ob nicht die Zunahme der Magensalzsäure nach Insulinzufuhr auch zum Teil als Folge einer Permeabilitätszunahme anzusehen ist.

#### Zusammenfassung

Beim Menschen wurden gleichzeitig der Blutzucker und die Magensalzsäure bestimmt und ihre Änderungen unter verschiedenen Bedingungen beobachtet.

Dabei ergab sich:

1. Während und nach Insulinhypoglykämie tritt stets eine deutliche Zunahme der Salzsäurewerte auf.

2. Analog kommt es zu einer Hypoglykämie nach kalten Bädern, bei denen eine deutliche Steigerung der Salzsäurewerte erfolgt.

3. Im Verlauf von Blutzuckersteigerungen, wie sie nach Adrenalin- und Traubenzuckerinjektionen auftreten, nehmen die Salzsäurewerte meist ab.

4. Obwohl durch Histaminzufuhr die Blutzuckerwerte nicht beeinflußt werden, steigen die Salzsäurewerte sehr stark an.

Die Ergebnisse werden im Hinblick auf neue Anschauungen über die Salzsäurebildung im Magen diskutiert. Hierbei wird angenommen, daß die Hypoglykämie Ausdruck einer Steigerung des Kohlehydratabbaus ist, bei der vermehrt Wasserstoffionen in der Mukosa anfallen. Diese werden gegen die Alkaliionen des Magensaftes ausgetauscht und erhöhen so die Salzsäurebildung. Hyperglykämien dagegen führen über eine Senkung des Serumchlorspiegels zu einer Verminderung der Chlordiffusion und somit zu einer Abnahme der Salzsäurebildung. Die Wirkung von Histamin wird im Rahmen einer solchen „Diffusionstheorie“ als eine Steigerung der Ionenpermeabilität angesehen.

#### Schrifttum

- 1 Schwann, Ann. Physik. XXXVIII, 358 — 2 Pawlow, I. P., Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden, Bergmann, 1898 — 3 Heidenhain, R., Pflügers Arch. **18**, 169 (1878) und **19**, 148 (1879) — 4 Rosemann, R., Handbuch d. norm. u. path. Physiol. **3**, 819 (1927) und Pflügers Arch. **166**, 609 (1917) — 5 Sörensen, Biochem. Z. **21**, 131 (1909) — 6 Northrop, Naturw. **11**, 713 (1923) — 7 Babkin, B. R., Handbuch der norm. u. path. Physiol. **3**, 682 (1927) — 8 Keller, R., Biochem. Z. **214**, 395 (1929) — 9 Davies, R. E., N. M. Longmuir u. E. E. Crane, Nature **159**, 468 (1947) — 10 Conway, E. J. u. T. Brady, Nature **159**, 137 (1947) — 11 Teorell, T., Skand. Arch. Physiol. **66**, 225 (1933) — 12 Öbrink, K. J., Acta Physiologica Scandinavica **15**, Suppl. 51 (1948) — 13 Patterson, W. B. u. Dewitt Stetten jr., Ber. Physiol. usw., **139**, 255 (1950) — 14 Davenport, H. W., J. Physiol. **97**, 32 (1939) — 15 Krause, R., Dtsch. Arch. Klin. Med. **178**, 555 (1936) — 16 Kestner, O., Handbuch d. norm. u. path. Physiol. **17**, 556 (1926) — 17 Mahlo, A., Die Erkrankungen des Magens, Hamburg, Nölke (1947) — 18 Gültzow, M., Klin. Wschr. **1**, 237 (1941), Dtsch. med. Wschr. **41**, 818 (1941) — 19 Albers, H., Klin. Wschr. **2**, 1397 (1936)





IN DIESEN WOCHEN WURDEN AUSGEGEBEN:

MALTEN

## Die Insulinbehandlung in der Praxis

**Ambulante Einstellung und Dauerbehandlung**

*Von Dr. med. Hans Malten, Baden-Baden*

*Zweite, neu bearbeitete Auflage. Mit 24 Abbildungen. 100 Seiten, kl. 8<sup>o</sup>.  
Kartonierte DM 3.60*

Eine kurzgefaßte, klare Lehrschrift für den Arzt über Einleitung und Durchführung der Insulintherapie bei Diabetes. Alles Notwendige ist klar und einprägsam dargestellt, ohne daß der Leser mit Nebensächlichem belastet wird. In didaktisch vorzüglicher Form, gestützt auf typische Beispiele, zeigt der Autor, wie sicher und einfach diese Therapie heute gehandhabt werden kann und welche Möglichkeit sie bietet.

\*

MELLINGHOFF

## Wegweiser für Zuckerkrankte

*Von Prof. Dr. Karl Mellinghoff, Kirchheim-Teck. Kochvorschriften von E. Kadereit und Ch. v. Kleist, Diätküchenleiterinnen. Mit einer Einführung von Prof. Dr. Gerhardt Katsch, Greifswald*

*Vierte, neu bearbeitete Auflage. VIII, 152 Seiten, kl. 8<sup>o</sup>. Kartonierte DM 4.80*

Nur dann kann der Zuckerkrankte seiner Arbeit ohne Gefahr nachgehen, wenn er alle Vorschriften seines Arztes sorgfältig beachtet. Ein erfahrener Facharzt beschreibt im vorliegenden „Wegweiser“ die richtige und billige Zubereitung sowie die Zusammensetzung der Diät und faßt die nötigen Verhaltensmaßregeln in einer übersichtlichen, für den Kranken leicht faßlichen Form zusammen. Auch der Arzt wird seinen Zuckerkranken das Buch gern zur Anschaffung empfehlen.

*Zu beziehen durch die Buchhandlungen*

---

URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN · BERLIN · WIEN





ROHRACHER

## **Mechanische Mikroschwingungen des menschlichen Körpers**

*Von Prof. Dr. Hubert Rohrer, Wien*

*Mit 52 Abbildungen und 32 Seiten Text. 8°. Kartoniert DM 10.—*

Gehirnelektrische Experimente haben den Verfasser zu der Entdeckung der Körper- und Erdvibration geführt, eines noch völlig unerschlossenen Gebietes, von dem man annehmen kann, daß es die Entwicklung der Physik, der Physiologie und der Pathologie entscheidend beeinflussen wird. Die Beobachtungen des Verfassers werden durch eine Reihe von Oszillogrammen belegt.

\*

JELLINEK

## **Faradays Symbole als Grundlage einer neuen biologischen Forschungsrichtung**

*Von Prof. Dr. S. Jellinek, Oxford*

*Mit 14 Abbildungen im Text, 70 Seiten. kl. 8°. Halbleinen DM 6.—*

Der durch seine elektropathologischen Untersuchungen international bekannte Verfasser beschäftigt sich hier mit den Zusammenhängen zwischen elektrischem Strom und lebendiger Substanz an Hand der von Faraday bezeichneten imaginären Kraftlinien. In ihren Ergebnissen ist die Schrift für den Mediziner ebenso wie für den Physiker und den Biologen von größter Bedeutung.

\*

SOLE

## **Gedanken über die Grundlagen lebendigen Geschehens**

*Von Prof. Dr. Alfons Solé, Wien*

*IV, 146 Seiten. 8°. Halbleinen DM 13.—*

Eine fesselnde, aufschlußreiche biologisch-psychologische Betrachtung über das Elementarerlebnis „Lust-Unlust“, über seine Relation zu Reiz und Trieb und schließlich auch über seine Rolle innerhalb der soziologischen Gefüge der Arbeitsgemeinschaft und des Staates.

*Zu beziehen durch die Buchhandlungen*

URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN · BERLIN · WIEN